

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques LEVISALLES

1^{ère} THÈSE - "Contribution à l'étude des Pyridazines".

2^{me} THÈSE - Propositions données par la Faculté.

soutenues le 14 Juin 1956 devant la Commission d'examen

MM. E. DARMOIS
Ch. PREVOST
NORMANT

Président

Examineurs

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques LEVISALLES

1^{ère} THÈSE - "Contribution à l'étude des Pyridazines".

2^{me} THÈSE - Propositions données par la Faculté.

soutenues le 14 Juin 1956 devant la Commission d'examen

MM. E. DARMOIS
Ch. PREVOST
NORMANT

Président

}
Examineurs



FACULTE des SCIENCES de l'UNIVERSITE de PARIS
PROFESSEURS

Doyen.....J. PERES

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre sup.	RIVIERE	T Géologie (SPCN)
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique.	GAUTHERET	T Biologie végét. (PCB)
R. LEVY	T Physiologie comparée	LUCAS	T Physique
FOCH	T Mécanique physique et Expérimentale	A.THOMAS	T Biologie cellulaire
de BROGLIE	T Théories physiques	GALLIEN	T Embryologie
JOB	T Chimie générale	EICHHORN	T Biologie végét.(PCB)
PRENANT	T Anatomie et Histol. comparées	de CUGNAC	T Biologie végét.(PCB)
GARNIER	T Géométrie supérieure	Mle CAUCHOIS	T Chimie physique
PERES	T Mécanique des fluides et applications	THELLIER	T Physique du Globe
LAUGIER	T Physiologie générale	AUDUBERT	T Electrochimie
M. CURIE	T Physique (PCB)	l'HERITIER	T Génétique
BARRABE	T Géol.Struc.et Géol. appliquée	GRIVET	T Radioélectricité
G.DARMOIS	T Calc.des prob. et Phys. Math.	PONCIN	T Mécanique des fluides
J.BOURCART	T Géogr.Phys.et Géol. dynam.	THIRY	T Mécanique appliquée
Mme JOLIOT-CURIE	T Physique nucléaire et Radioactivité	DUBREIL	T Arith.et théorie des nombres
PLANTEFOL	T Botanique	QUELET	T Chimie organique
CABANNES	T Recherches physiques	GAGNIARD	T Géophysique appliquée
GRASSE	T Evol.des êtres organisés	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire
PREVOST	T Chimie organique	CUVILLIER	T Géol.Struct.et Géol. appliquée
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géom.	JUNG	T Pétrographie
CHAUDRON	T Chimie appliquée	TRILLAT	T Chimie physique
WYART	T Minéralogie	WIEMANN	T Chimie (MPC)
TEISSIER	T Zoologie	JACQUINOT	T Spectrographie et Phy. Céleste
MANGENOT	T Biologie végétale	VASSY	Physique de l'atmosphère
P. AUGER	T Physique quantique et Relativité	DESTOUCHES	Théories physiques
MONNIER	T Physiologie des fonctions	M. PRUVOST	T Géologie
PIVETEAU	T Géologie	AMIEL	T Chimie (PCB)
ROCARD	T Physique (ENS)	HOCART	T Minéralogie
H.CARTAN	T Mathématiques (ENS)	J.P.MATHIEU	T Physique (PCB)
LAFFITTE	T Chimie générale	COUTEAUX	T Biologie animale (PCB)
FAVARD	T Mécanique générale	MAY	T Biologie animale (PCB)
COULOMB	T Physique du Globe	CHOQUET	T Calc.diff.et Intégral
Mle COUSIN	T Biologie animale (PCB)	FELDMANN	T Biologie (PCB)
CHRETIEN	T Chimie minérale	GUINIER	T Physique (PCB)
P. DRACH	T Zoologie	JOST	T Biologie (PCB)
KASTLER	T Physique	FORTET	T Calc.probabilités
EPHRUSSI	T Génétique	SCHWARTZ	T Méth. Math. de la Phys.
WURMSER	T Biol. Physico-chimique Géol. (SPCN)	CHOUARD	T Physiologie végétale
		MALAVARD	T Aviation
		BRELOT	T Calcul différentiel
		NORMANT	T Chimie (PCB)
		BENARD	T Chimie (PCB)
		BUVAT	T Botanique (ENS)
		DUGUE	T Statis.mathématiques
		GELOSO	T Chimie (SPCN)
		SOULAIRAC	T Psychophysiologie
		ULRICH	T Physiologie végétale
		MARECHAL	T Optique théorique et applications
		KIRMANN	T Théories chimiques

CHADEFAUD	T Botanique	SALEM	Mathématiques générales
ARNULF	T Optique appliquée	ESCLANGON	T Physique (PCB)
M.MORAND	T Physique	LELON	T Mathématiques générales
SOLEILLET	T Physique	DEVILLERS	Anatomie et Histologie comparées
FORTIER	T Mécanique expér. des fluides	EHRESMANN	Topologie Algébrique
DANJON	T Astronomie	FRANÇON	Physique (MPC)
FROMAGEOT	T Chimie biologique	GLANGEAUD	Géographie Physique et Géologie dynamique
LAPORTE	T Phys.génér. et Radioactivité	GODEMENT	Mathématiques (MPC)
JANET	T Mécan. anal. et Mécan céleste	PISOT	Calcul des Probabilités
PETIT	T Biologie maritime	E. ROCH	Géologie
QUENEY	T Météor. et dyn atmosphérique	SCHATZMANN	Astrophysique
DESTRIAU	Physique (M.P.C)	TERMIER	Paléontologie stratigraphique
Mle LE BRETON	Physiologie générale	ZAMENSKY	Mathématiques générales

Secrétaire Général.....C MONIER

I N T R O D U C T I O N

L'étude de la pyridazine et de ses dérivés n'a guère progressé depuis plus de soixante ans que ces substances sont connues, et l'hétérocycle fondamental, qui était, jusqu'à une date récente d'un accès difficile, a plus intéressé les théoriciens que les hommes de laboratoires. Les homologues supérieurs, souvent plus faciles à obtenir, n'ont été en général préparés que pour caractériser des corps poly-fonctionnels. De toute façon, l'ensemble des pyridazines n'a pas été examiné de manière systématique. Cette lacune pouvait paraître regrettable, car l'introduction de deux atomes d'azote adjacents dans un cycle benzénique semblait susceptible de fournir des indications intéressantes sur les propriétés du noyau aromatique. Aussi pouvait-on penser que ne serait pas inutile une étude expérimentale de cette série dont les dérivés aliphatiques sont peu connus, tant au point de vue des préparations que de celui des propriétés physico-chimiques ; cette étude présentait d'autant plus d'intérêt que les remarquables effets pharmacologiques des phtalazines et des cinnolines, qui dérivent de la pyridazine par fusion avec un noyau benzénique, avaient provoqué quelques travaux fort intéressants dans la série hétérocyclique fondamentale et en suscitent de nouveaux.

On ne connaissait jusqu'en 1947 que deux voies permettant d'accéder facilement aux pyridazines :

1°/ La condensation de l'hydrazine (voir note) avec un acide γ cétonique, cette méthode fort générale pour un certain nombre de substitutions, a été réemployée dans le présent travail.

2°/ La condensation avec l'hydrazine d'un dialdéhyde-1-4 (ou de son correspondant cétonique) ; cette seconde méthode est encore plus générale, mais présente plusieurs inconvénients :

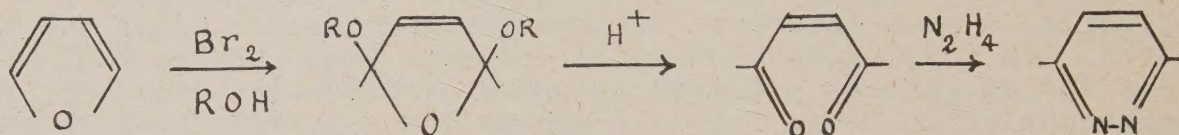
a) en série aliphatique, la dihydro-pyridazine formée se dismute en pyridazine et tétrahydro-pyridazine, au sein même du milieu réactionnel ;

b) les céto-aldéhydes-1-4 et les dialdéhydes-1-4 étaient alors pratiquement inconnus en dehors de l'aldéhyde lévulique ;

(Note).- Dans la suite de ce travail, on emploiera dans la partie théorique pour des raisons de brièveté, le terme d'hydrazine pour celui d'hydrate d'hydrazine, qui est la forme commerciale de l'hydrazine libre, que nous avons toujours employée.

c) si l'on emploie des dérivés éthyléniques de ces substances, on doit s'adresser aux isomères cis ; les isomères trans donnent des rendements faibles lorsqu'ils ne sont pas nuls ; d'ailleurs les ènes-2-diones-1-4 n'étaient à cette date guère connues qu'en série aromatique.

Aussi un grand progrès a-t-il été réalisé lorsqu'en 1947, une élégante méthode de préparation de ces substances a été publiée, utilisant l'addition du brome sur les dérivés du furanne en présence de solvants hydroxylés, suivie d'une hydrolyse acide de l'acétal obtenu ; l'action de l'hydrazine permet de passer aux pyridazines



La réaction a été quelque peu étudiée, mais ne semble pas avoir été étendue à des furannes polysubstitués (1).

On a de plus, proposé en 1951 (2) un intéressant procédé qui emploie comme intermédiaire les hydrazides maléiques, elles-mêmes préparées à partir des anhydrides correspondants. Cette synthèse a reçu depuis quelques applications.

En 1954, enfin, des auteurs suisses (3) ont montré que l'on pouvait édifier le cycle de la pyridazine à partir de trois fragments distincts :

- l'hydrazine,
- un composé dicarboxylé-1-2,
- et un ester aliphatique activé par une substitution appropriée.

Par ailleurs une voie totalement différente paraissait susceptible de conduire aux pyridazines : Diels (4) avait en effet montré que l'addition à un diène conjugué d'un ester azodicarboxylique, permettait de préparer des tétrahydro-pyridazines ; on pouvait espérer que la déshydrogénation de ces substances conduirait aux pyridazines.

Le but du présent travail a été d'examiner le domaine d'application de certaines des synthèses précédemment exposées, d'en développer d'autres si possible, et d'étudier quelques-unes des propriétés physiques des pyridazines.

Les recherches préparatives portent sur quatre méthodes différentes :

1°/ Comme certains types de substitution ne peuvent être commodément obtenus que par des synthèses déjà bien connues, on a effectué quelques condensations de l'hydrazine avec des acides cétoniques et des anhydrides maléiques.

2°/ On a repris l'étude de la réaction de synthèse diénique des hydropyridazines en s'efforçant de déshydrogéner les produits basiques préparés.

3°/ On a tenté de généraliser la méthode d'oxydation ménagée par le brome des furannes, et l'on a pu à ce propos réunir quelques résultats intéressant l'ouverture des acétals cycliques obtenus de cette façon; les deux isomères géométriques de l'hexène-3-dione-2-5, préparés de la sorte, ont été engagés dans un certain nombre de réactions de synthèse liénique et les adducts ont été examinés au point de vue de leur propriétés chimiques et spectrales.

4°/ Une nouvelle synthèse des pyridazines, qui utilise la condensation d'un composé dicarboxylé-1-2 et d'un acide β -cétonique suivie d'une cyclisation par l'hydrazine, a été étudiée et quelques-unes des propriétés physiques des pyridazines préparées au cours de l'ensemble de ce travail sont examinées.

L'auteur tient à adresser ici à Monsieur le Professeur Baranger, sous la direction duquel ce travail a été effectué, ses plus vifs remerciements pour les conseils et les encouragements dont il a été le bénéficiaire.

Il tient à assurer de sa gratitude, Monsieur le Professeur Etienne et ses collaborateurs du Collège de France qui ont bien voulu se charger des microanalyses et des spectres U.V. ;

Messieurs Guy et Hespel de la Faculté de Pharmacie, qui ont accepté d'enregistrer les spectres I.R. ;

Madame Fétizon, qui a effectué certaines des microanalyses ,

et Monsieur Marcel Fétizon, avec lequel il a eu maintes discussions fructueuses.

C H A P I T R E 1^{er}

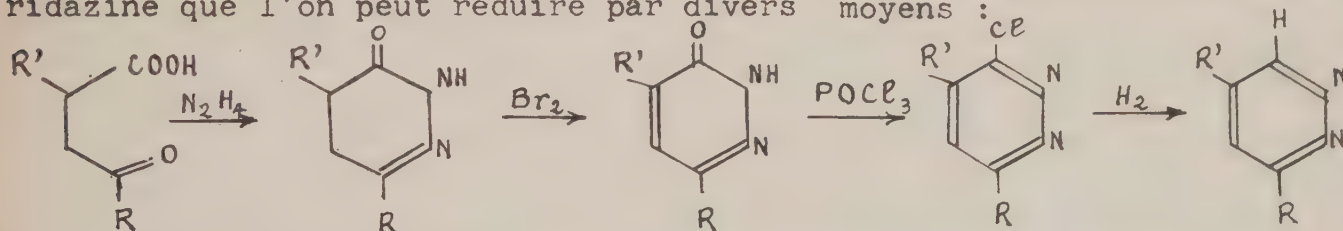
SYNTHESES CLASSIQUES de PYRIDAZINES

Afin d'étudier certains types de substitution des pyridazines, pour contrôler et comparer certaines synthèses, il était nécessaire de recourir à des procédés bien connus. Deux méthodes ont été utilisées dans le présent travail : celle qui part des acides γ -cétoniques et celle qui part d'anhydrides maléiques.

1.- PYRIDAZINES à PARTIR d'ACIDES γ -CETONIQUES.

Ce procédé avait été employé depuis fort longtemps. C'est ainsi que furent autrefois préparées la phényl-3-pyridazine (5), les diphényl-3-4 et 3-5-pyridazine (6), la méthyl-3-pyridazine (7) et la pyridazine elle-même (8). Cette technique a encore été mise à contribution tout récemment (9) pour préparer des pyridazines 3-4-disubstituées.

L'acide γ -cétonique est condensé sur l'hydrazine; puis après déshydrogénation par le brome dans l'acide acétique, on obtient, par réaction de la pyridazone sur l'oxychlorure de phosphore, une chloropyridazine que l'on peut réduire par divers moyens :



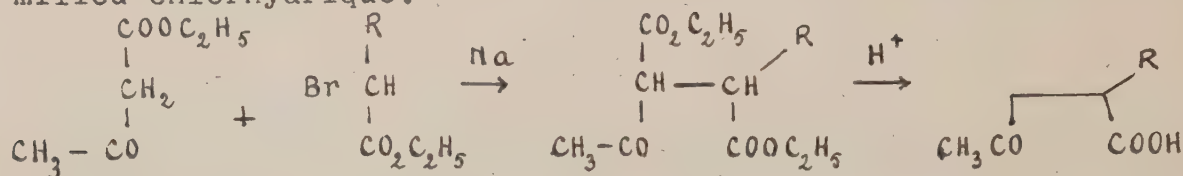
Cette suite de réactions est probablement la mieux connue des synthèses des pyridazines. Elle est particulièrement recommandable pour les bases substituées en positions 3-, 3-4-, 3-5- et 3-4-5-. Pourtant la méthode ne semble pas avoir été employée dans les deux derniers cas sauf pour la diphényl-3-5- pyridazine (6). Il faut néanmoins observer que certaines pyridazones de ce type ont été ainsi préparées (10), mais que les auteurs se sont arrêtés à ce stade.

Nous avons donc fait la synthèse de quelques pyridazines par ce procédé, en utilisant deux voies d'accès aux acides γ -cétoniques.

a) Acides γ -cétoniques à partir d'ester acyl-succiniques.

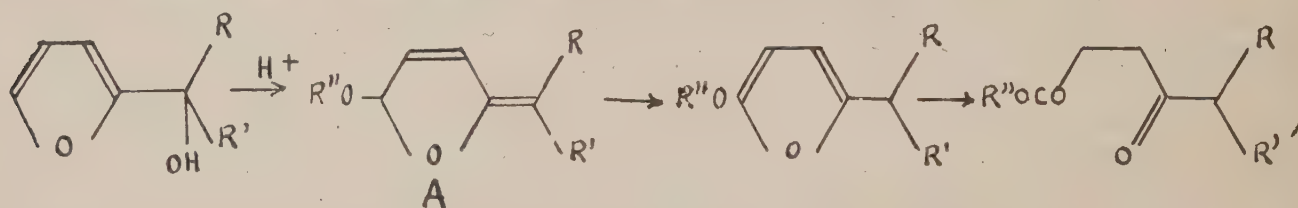
La première voie d'accès, fort générale, a encore été employée récemment (9, 10). On condense un ester α -halogéné sur un ester β -cétonique ne portant pas plus d'un substituant en position α .

L'ester acétylsuccinique intermédiaire est hydrolysé et décarboxylé en milieu acide et fournit l'acide γ -cétonique cherché, que l'on purifie aisément au moyen de son sel de sodium. Nous avons préparé de la sorte les acides α -méthyl-lévulique (11) et α -éthyl-lévulique (12) par condensation des α -bromo-propionate d'éthyle et α -bromo-butyrates d'éthyle avec l'acétylacétate d'éthyle, suivie d'hydrolyse et de décarboxylation en milieu chlorhydrique.



b) Acides γ -cétoniques à partir d' α -furyl-carbinols.

La deuxième voie d'accès fait appel à un réarrangement proposé pour la première fois par Tchithibabine (13) et particulièrement étudié par des chercheurs russes (14, 15). On fait réagir dans l'éthanol chlorhydrique, un alcool furfurylique, qui se transpose en ester γ -cétonique. Le mécanisme proposé est le suivant (14) :



L'acide provoquerait un phénomène d'anisotropie ; l'intermédiaire A subirait à son tour une prototropie qui le transformerait en alcoxyfuranne, et l'alcoxy furanne serait à son tour scindé en ester γ -cétonique. La méthode est séduisante en raison de la facilité avec laquelle il est possible de préparer des alcools furfuryliques substitués sur la chaîne latérale; il importe cependant de noter que les alcools à substituants nucléaires sont fort difficiles d'accès et que la réaction de transposition ne s'effectue pas avec des rendements très élevés. Nous l'avons pourtant étudiée car elle permettait une comparaison avec la méthode de Clauson-Kaas d'oxydation des furannes (1) par le brome, que nous étudions à un chapitre suivant.

Nous sommes partis des méthyl-furyl carbinol et n-butyl-furyl carbinol, préparés par réaction de Grignard sur le furfural et les avons transposés selon des méthodes déjà décrites (15, 16) en esters hexanone-4-oïque et nonanone-4-oïque; les esters n'ont pas été isolés et ont été transformés en acides, plus faciles à purifier.

c) Passage des acides γ -cétoniques aux pyridazines.

La réaction de l'acide homolévulique avec l'hydrazine a été décrite par Grudmann (17) et plus récemment par Mc Millan et alii (10), qui ont également effectué la condensation de l'acide α -méthyl-lévulique avec l'hydrazine. Pour notre part, nous avons opéré par chauffage sans solvant (acides α -méthyl- α -éthyl-lévuliques), par ébullition

dans le benzène avec entraînement de l'eau formée (acide ω -butyl-lévulique), ou en abandonnant dans l'éthanol à température ambiante comme l'indique Grundmann (17) (acide homolévulique). Il n'a pas été possible d'obtenir un solide dans le cas de la méthyl-3-éthyl-5-pyridazone-6 dihydrogénée.

Ces substances présentent à l'état fondu dans l'infra-rouge des bandes à 1660 et 1635 cm^{-1} que l'on peut attribuer aux vibrations de valence CO et CN.

La déshydrogénation par le brome dans l'acide acétique de ces pyridazones dihydrogénées n'a pas présenté de difficultés. Il se forme le bromhydrate de la pyridazone que l'on peut isoler; toutefois nous n'avons pu y parvenir dans le cas de la pentyl-3-pyridazone-6. Ceci semble être dû à la difficulté qu'ont tous les corps de la série à cristalliser, lorsqu'ils possèdent cette chaîne pentyle.

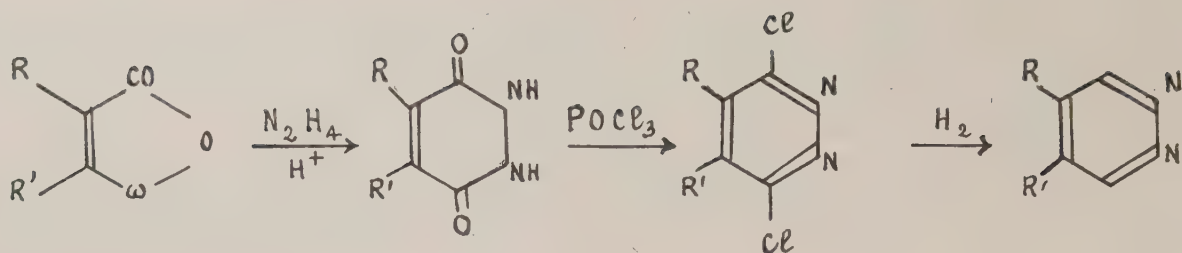
Ces pyridazones présentent dans l'infra-rouge des bandes de valence CO et CN à 1650 et 1609 cm^{-1} environ, mais l'addition d'acide bromhydrique à la molécule provoque un déplacement de ces bandes vers 1635 et 1590 cm^{-1} ; d'ailleurs le spectre infra-rouge se trouve modifié en d'autres points comme le montre l'exemple de la méthyl-3-éthyl-5-pyridazone-6 que l'on pourra comparer avec son bromhydrate dans la partie expérimentale.

La chloruration de ces pyridazones a été effectuée par reflux avec de l'oxychlorure de phosphore. Les dérivés 3-5-diacoylés donnent des chloro-pyridazines bien cristallisées, mais les alcoyl-3-chloro-6-pyridazines sont beaucoup plus instables: l'éthyl-chloro-pyridazine n'est guère stable plus d'un jour et la pentyl-chloro-pyridazine n'a pu être isolée à l'état de pureté. Plusieurs cas analogues avaient déjà été signalés dans la littérature (8, 9, 18).

La substitution d'un atome d'hydrogène à un atome de chlore a été effectuée catalytiquement, dans le méthanol, en présence de palladium sur carbonate de strontium et d'ammoniaque. Nous avons trouvé cette méthode très supérieure à l'ancienne méthode qui utilisait l'acide iodhydrique comme réducteur (5-9). On évite la formation d'iodopyridazine et l'on extrait facilement les bases du milieu réactionnel.

2.- PYRIDAZINES à PARTIR d'ANHYDRIDES MALEIQUES.

Les acides γ -cétoniques ne peuvent fournir de pyridazines substituées uniquement en β et les anhydrides succiniques forment plutôt des N-amino-pyrroles avec l'hydrazine, comme l'ont montré Korschun et Roll (19). Les anhydrides maléiques se comportent différemment; Mizzoni et Spoerri (1, 20) ont pu condenser en milieu acide, l'hydrazine avec les anhydrides maléique et citraconique. Ils obtiennent avec de hauts rendements les hydrazides correspondantes que l'on peut transformer en dichloropyridazines par l'oxychlorure de phosphore et en pyridazines par réduction de ces dernières substances. Cette technique a été réemployée depuis (9, 21)



Nous avons tiré parti de cette méthode pour préparer la méthyl-4-éthyl-5-pyridazine et la phényl-4-pyridazine. Cette dernière avait déjà été préparée par Stoermer et Fincke (22), qui oxydait la phényl-4-cinnoline par le permanganate, le noyau benzénique étant attaqué préférentiellement. Nous avons pu obtenir l'hydrazide phényl-maléique avec un bon rendement à partir de l'anhydride, lui-même étant obtenu par phénylation, selon Meerwein, de l'acide maléique (23). La chloruration ne présente pas de difficultés et le produit dichloré se laisse aisément réduire par le palladium dans le méthanol en présence d'ammoniaque.

On opère de façon analogue avec l'anhydride éthyl-méthyl-maléique préparé à partir de la cyanhydrine de l'ester acétyl-butyrique par hydrolyse acide selon le procédé décrit par Mowry et Rossow (9,24) pour l'anhydride diméthyl-maléique.

Le procédé d'hydrogénation à pression atmosphérique en présence d'ammoniaque paraît au moins égal à celui qu'ont suggéré Mizzoni et Spoerri (2) qui emploient la pression et la soude concentrée. Il paraît également supérieur au procédé à l'acide iodhydrique (9) et nous avons préparé également par réduction catalytique la diméthyl-4-5-pyridazine à partir de la diméthyl-4-5-dichloro-3-6-pyridazine (9).

PARTIE EXPERIMENTALE ⁽¹⁾

Diméthyl-4-6-dihydro-4-5-pyridazone-6.

A un mélange de 12,8 g d'acide méthyl-lévulique et de 5 ml d'éthanol, on ajoute avec précautions, 5,1 ml d'hydrate d'hydrazine. On observe une réaction énergique, puis on chauffe jusqu'à cessation du dégagement d'eau et d'éthanol; après refroidissement, on recueille 12,6 g de produit (rendement quantitatif).

Aiguilles incolores (par sublimation) F = 57-58°

Analyse : Cal. % : C 57,11 H 7,99 N 22,21

Tr. % : 56,89 8,25 22,37

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 246 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,775$

Spectre I.R. : (Nujol) $\nu \text{ CO} = 1658 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu \text{ CN} = 1634 \text{ cm}^{-1}$

Diméthyl-4-6pyridazone-3.

A 5,25 g de dihydropyridazone dans 10 ml d'acide acétique, on ajoute à l'ébullition 2,0 ml de brome dans 20 ml d'acide acétique. Après 10 minutes de chauffage, on refroidit et obtient 6,6 g (77 %) de cristaux de bromhydrate, F = 223°.

Masse moléculaire : Calc.: 205, Tr.: 209 (par acidimétrie).

6,6 g de bromhydrate dans 10 ml d'eau, traités par du bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité, puis extraits énergiquement au chloroforme, fournissent 3,3 g (82 %) de pyridazone.

Cristaux incolores par sublimation F = 124-125°
(Ajello et Cusmano indiquent : F = 125° (25)).

(1).- Sauf indications, les points de fusion sont pris en capillaires ouverts, les spectres U.V. sont examinés dans le chloroforme et les spectres I.R. ont été enregistrés sur des liquides ou des solides fondus. Les points de fusion et d'ébullition ne sont pas corrigés.

Analyse : Calc. % : C 58,05 H 6,50 N 22,57

Tr. % : 58,31 6,71 22,58

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 242 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 2,98$

$\lambda_{\max} = 288 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,51$

Spectre I.R. (Nujol) : $\nu \text{ CO} = 1652 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ CN} = 1612 \text{ cm}^{-1}$.

Diméthyl-4-6-chloro-3-pyridazine.

On traite à reflux pendant une heure et demie, 4,5 g de pyridazone par de l'oxychlorure de phosphore; après hydrolyse par la glace et extraction au chloroforme de la solution alcalinisée par de l'ammoniaque, on obtient 4,2 g (81 %) de chloropyridazine.

Paillettes incolores : F = 98-100°.

Analyse : Calc. % : C 50,54 H 4,95 N 19,65

Tr. % : 50,62 4,80 19,79

Spectre U.V. $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$: $\log \epsilon = 3,425$.

$\lambda_{\max} = 307 \text{ m}\mu$: $\log \epsilon = 2,60$

Spectre I.R. (Nujol) : 1595(50) - 1367(17) - 1241(55)
1126(57) - 1068(36) - 1045(46)
1014(63) - 986(59) 960(44)
917(58) - 741(30) .

Diméthyl-3,5-pyridazine.

3,0 g de chloropyridazine hydrogénés en présence de palladium sur carbonate de strontium et d'ammoniaque dans méthanol donnent, après évaporation du solvant et extraction au chloroforme, un liquide que l'on distille sous pression réduite : 1,5 g (66%). Eb = 106°/19 mm.

$n_D^{18} = 1,5080$.

Spectre I.R. 1652(60) - 1603(20) - 1547(62) - 1453(40)
1415(50) - 1382(34) - 1293(65) - 1168(60)
1094(58) - 1043(53) - 999(62) - 976(75)
932(62) - 873(58) - 745(40) .

Picrate Aiguilles jaunes (propanol) F = 143-144°.

Analyse : Calc. % : C 42,73 H 3,29

Tr. % : 42,78 3,33

Ethyl-4-méthyl-6-dihydro-4-5-pyridazine-3.

On opère comme pour le diméthyl-dihydro-pyridazone. 9,3 g d'acide fournissent 9,0 g (quantitatif) de dihydropyridazone. Eb = 145-147°/13 mm
nD²⁰ = 1,4975.

Analyse : Calc. % : C 59,97 H 8,63

Tr. % : 60,28 8,62

Ethyl-4-méthyl-6-pyridazone-3.

On opère comme pour la diméthyl-pyridazone, mais en transformant le bromhydrate directement en pyridazone; 2,165 g de pyridazone (63 %).

Aiguilles incolores (par sublimation) F = 111-112°

Analyse : Calc. % : C 60,85 H 7,30

Tr. % : 60,88 7,60

Spectre I.R. (Nujol) : 1645(10) - 1610(10) - 1559(33)
1422(32) - 1302(35) - 1235(42)
1184(45) - 1133(79) - 1003(40)
930(40) - 912(32) - 896(26)
810(50) - 738(50) - 724(43)
705(43) .

Bromhydrate : F = 237°; masse moléculaire: Calc. 219 , tr. 218

Spectre I.R. (Nujol) : 1882(44) - 1636(59) - 1590(42)
1516(36) - 1408(26) - 1353(30)
1234(31) - 1155(37) - 1136(33)
1037(33) - 1014(40) - 988(45)
955(39) - 931(45) - 882(31)
802(53) - 768(35) - 722(27) .

Ethyl-4-méthyl-6-chloro-3-pyridazine.

2,75 g de pyridazone, traités par 20 ml d'oxychlorure de phosphore fournissent 2,73 g de chloropyridazine (88 %) après distillation.
Eb = 140-142°/12 mm; F = 38-40°.

Aiguilles incolores (par sublimation).

Analyse : Calc. % : N 17,89

Tr. % : 17,78

Spectre I.R. : 1591(50) - 1533(64) - 1467(44) -
 1396(28) - 1377(51) - 1256(61) -
 1235(62) - 1194(52) - 1135(60) -
 1078(56) - 1059(54) - 917(41) -
 795(66) - 762(71) - 730(46) .

Ethyl-5-méthyl-3-pyridazine.

L'hydrogénation de 3,25 g de chloropyridazine dans les conditions utilisées précédemment, fournit un liquide que l'on distille sous pression réduite : 1,3 g (51 %) de produit passent à 135°/25 mm . Eb = 125°-126°/18mm
 $n_D^{19} = 1,5064$.

Spectre I.R. : 1703(55) - 1597(0) - 1548(60) -
 1462(4) - 1416(4) - 1384(3) - 1338(45)
 1283(58) - 1165(41) - 1099(39) -
 1057(29) - 1041(33) - 1007(20)
 908(9) - 891(10) - 792(65) - 750(38)
 737(20).

Picrolonate : Feuilletés jaunes (propanol) F = 167-
 168°

Analyse : Calc. % : C 52,84 H 4,70

Tr. % : 52,79 4,72

n-Pentyl-3-dihydro-4-5-pyridazone-6.

On chauffe pendant une nuit une solution de 20,8 g d'acide nonanone-4-oïque dans 100 ml de benzène avec 6,25 ml d'hydrate d'hydrazine en séparant l'eau formée; après élimination du solvant, on obtient par distillation, 16,2 g d'un liquide cristallisant lentement en aiguilles (80 %). Eb = 170-172°/11 mm. ; paillettes nacrées (hexane) F = 35°.

Analyse : Calc. % : N 16,65

Tr. % : 16,50

Spectre I.R. : ν CO = 1663 cm^{-1}
 ν CN = 1637 cm^{-1}

Pentyl-3-pyridazone-6.

14,9 g de pentyl-dihydropyridazone fournissent par déshydrogénation par le brome dans l'acide acétique, 12,5 g (85 %) de pyridazone après distillation. Eb = 185-195°/11 mm; aiguilles incolores (éther-éther de pétrole) F = 32-34°.

Analyse : Calc. % : C 65,03 H 8,49

Tr. % : 65,10 8,05

Spectre I.R. : ν CO = 1649 cm^{-1}
 ν CN = 1603 cm^{-1}

Pentyl-3-chloro-6-pyridazine.

L'action pendant une demi-heure à reflux de 3,3 g de pentyl-3-pyridazone sur 20 ml d'oxychlorure de phosphore et le traitement subséquent précédemment décrit, fournissent après distillation 1,6 g (43,6 %) d'un produit rougeâtre que l'on utilise aussitôt pour l'opération suivante. Eb = 103-105°/0,4 mm; après sublimation ; F = 93-97° (Décomp.).

L'analyse donne des résultats complètement aberrants.

Pentyl-3-pyridazine.

Les 1,6 g de pentyl-3-chloro-6-pyridazine préparés ci-dessus sont immédiatement hydrogénés dans les conditions utilisées pour les autres chloro-pyridazines et fournissent 0,4 g (31 %) de pentyl-pyridazine.

Eb = 136-137°/17 mm ; $n_D^{20} = 1,4920$.

Spectre I.R. : 1585(35) - 1565(65) - 1470(33) - 1439(20) -
1398(45) - 1380(56) - 1346(71) - 1247(67) -
1079(59) - 1005(63) - 831(62) - 800(47) -
760(50) - 730(70) -.

Picrolonate : Aiguilles jaunes en rosettes (éthanol) F = 115°
(Décomp)

Analyse : Calc. % : C 55,06 H 5,35

Tr. % : 54,75 5,30

Ethyl-3-pyridazine.

1,1 g de chloro-3-éthyl-6-pyridazine (17) hydrogénés de la même façon fournissent 2,2 g de picrate d'éthyl-3-pyridazine (83 %) fondant comme un échantillon authentique et ne déprimant pas son point de fusion (voir Chapitre III).

Hydrazine phényl-maléique.

A une solution bouillante de 2,5 ml d'hydrate d'hydrazine et de 11,5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 105 ml d'eau, on ajoute en agitant 8,7 g d'anhydride phényl-maléique, puis fait bouillir pendant une demi-heure. Après refroidissement, on essore et lave à l'éthanol, puis à l'éther. On recueille 5,7 g d'un produit blanc fondant à 265-268°, que l'on purifie pour analyse par cristallisation de l'éthanol.

Cristaux incolores : $F = 272-273^{\circ}$ (suinte 260°).

Analyse : Calc. % : C 63,83 H 4,29 N 14,89

Tr. % : 63,99 4,39 14,80

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 269 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,84$

$\lambda_{\max} = 327 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,68$

Spectre I.R. : (Nujol) $\nu_{\text{CO}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$

Phényl-4-dichloro-3-6-pyridazine.

On fait bouillir à reflux pendant 5 heures, un mélange de 5,7 g d'hydrazine phényl-maléique et de 100 ml d'oxychlorure de phosphore; après évaporation sous vide de la majeure partie de l'oxychlorure de phosphore, on verse sur la glace, alcalinise à l'ammoniaque et extrait au chloroforme; on recueille après évaporation du solvant, 3,9 (57 %) de produit que l'on purifie par sublimation.

Aiguilles incolores , $F = 92^{\circ}$

Analyse : Calc. % : C 53,36 H 2,69 N 12,45

Tr. % : 53,67 2,74 12,25

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 242 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,56$

$\lambda_{\max} = 267,5 \text{ m}\mu$: $\log \epsilon = 3,85$

$\lambda_{\text{épaule}} = 282 \text{ m}\mu$: $\log \epsilon = 3,77$

Spectre I.R. (Nujol) : 1555(55) - 1355(45) - 1330(25)
 1316(34) - 1289(44) - 1135(20) - 1079(59)
 1058(57) - 1044(57) - 1025(62) - 934(66)
 892(42) - 849(65) - 770(43) - 748(61)
 709(53) - 695(38) .

Phényl-4-pyridazine.

On hydrogène 450 mg de phényl-dichloro-pyridazine en solution dans méthanol en présence de palladium sur carbonate de strontium et d'ammoniaque; après évaporation du méthanol, extraction au chloroforme; on recueille 310 mg (théorie 312 mg) de pyridazine, $F = 80^{\circ}$, qui recristallisée de l'hexane fournit des aiguilles fondant à $82-83^{\circ}$. (Stoormer et Fincke (22) indiquent 86°).

Spectre I.R. (Nujol) : 1581(42) - 1356(33) - 1312(44)
 1283(42) - 1160(49) - 1094(55) - 1077(55)
 966(45) - 923(56) - 868(50) - 773(30)
 750(47) - 724(60) - 693(38) .

Hydrazine éthyl-méthyl-maléique.

On fait bouillir à reflux pendant 15 heures, 2,6 g d'anhydride éthyl-méthyl-maléique avec une solution de 0,95 ml d'hydrate d'hydrazine et de 3,2 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 20 ml d'eau. Il se sépare par refroidissement un abondant précipité cristallin blanc que l'on essore et que l'on purifie pour analyse par sublimation sous vide : $F = 260^{\circ}$ (tube scellé). Poids : 12,8 g (98 %).

Analyse : Calc. % : C 54,63 H 6,54

Tr. % : 54,46 6,51

Spectre I.R. (Nujol) : 1663(34) - 1617(47) - 1559(54)
1358(40) - 1240(61) - 1103(60) - 1060(60)
957(65) - 854(52) - 810(49) - 722(72)
676(75).

Ethyl-4-méthyl-5-dichloro-3-6-pyridine.

On fait bouillir à reflux pendant 15 heures, 2,8 g d'hydrazine éthyl-méthyl-maléique avec 60 ml d'oxydchlorure de phosphore, chasse une partie de l'oxychlorure par distillation et achève comme dans le cas de la phényl-dichloro-pyridazine. Le produit distille vers $180^{\circ}/25$ mm et peut être purifié par sublimation. Poids : 3,0 g (86,4 %). $F = 56-58^{\circ}$.

Analyse : Calc. % : C 44,00 H 4,22

Tr. % : 44,05 4,60

Spectre I.R. : 1534(24) - 1460(30) - 1430(42) - 1383(28)
1321(31) - 1304(25) - 1269(48) - 1244(41)
1185(26) - 1074(29) - 1057(13) - 1021(38)
909(20) - 846(40) - 792(47) .

Ethyl-4-méthyl-5-pyridazine.

En opérant comme pour la phényl-pyridazine, 2,865 g de dichloro-pyridazine fournissent 1,05 g (58 %) de méthyl-4-éthyl-5-pyridazine. $Eb = 133^{\circ}/14$ mm ; $F = 33-36^{\circ}$ (feuilletts incolores par sublimation).

Spectre I.R. : 1579(9) - 1461(12) - 1384(26) - 1318(40)
1338(42) - 1293(36) - 1183(50) - 1064(28) - 1025(21)
968(35) - 902(38) - 856(60) - 793(60)
767(64) - 758(59) .

Picrate : Feuilletts allongés jaunes brillants; $F = 124^{\circ}$ (éthanol)

Analyse:Calc. % : C 44,45 H 3,73 N 19,94

Tr. % : 44,21 3,83 19,92

Diméthyl-4-5-pyridazine.

Dans les mêmes conditions, l'hydrogénation de 885 mg de diméthyl-4-5-dichloro-3-6-pyridazine fournit 280 mg de produit (40 %).

Spectre I.R. : 1570(40) - 1543(67) - 1451(55) - 1388(40)
 1320(53) - 1291(52) - 1246(77) - 1189(72)
 1040(40) - 1011(62) - 967(77) - 898(75)
 773(82) .

C H A P I T R E I I

SYNTHESE DIENIQUE des PYRIDAZINES

En 1922, O. Diels, à la suite d'une longue étude sur les propriétés des esters azodicarboxyliques, entreprend avec Blom et Koll (4) d'examiner le comportement de ces substances vis-à-vis du cyclopentadiène et du triméthyl-1-1-3-butadiène-1-3. Il montre, qu'au lieu de ce que nous appellerions aujourd'hui une addition substituante, c'est une addition en position 1-4 que donnent les esters examinés avec les diènes conjugués. Dans un article avec K. Alder (26) il étend ces conclusions à d'autres diènes. Ces deux mémoires contiennent en substance les principes généraux qui seront si fructueux dans la méthode de la synthèse diénique.

La question a été reprise plus récemment par Diels (27) et par Alder (28-30) ainsi que par d'autres auteurs (31-35):



Les esters dicarboxyliques fournissent des tétrahydro-pyridazines portant des groupements alcoxycarbonyles sur les azotes. Diels et ses collaborateurs (4,26) ont pu transformer ces adducts en tétrahydro-pyridazines par action de la potasse alcoolique. Cette méthode semblait autoriser la préparation de pyridazines, par déshydrogénation de ces bases hydrogénées.

1.-SYNTHESES DIENIQUES avec 1'AZODICARBOXYLATE d'ETHYLE.

Nous avons donc fait la synthèse de quelques dicarbéthoxy-tétrahydro-pyridazines par la méthode de Diels. La cinétique de la réaction, qui est particulièrement aisée à suivre car le philodiène est coloré, a été récemment étudiée par Rodgman et Wright (33), qui concluent que dans les solvants non polaires, la réaction est du deuxième ordre globalement et du premier ordre vis-à-vis de chacun des réactifs. Dans les solvants polaires la réaction se révèle plus complexe.

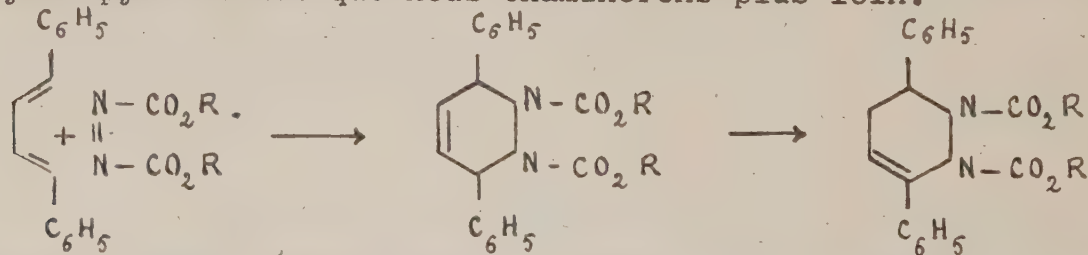
Quoi qu'il en soit, la synthèse diénique utilisant l'azodicarboxylate d'éthyle comme philodiène (et nous nous sommes restreints à l'usage de ce seul ester) est une réaction nettement exothermique avec les diènes aliphatiques. Même en opérant en présence d'un solvant, il est bon de contrôler soigneusement le déroulement de l'addition, sinon la température s'élève de façon exagérée, avec perte concomitante de diène, si celui-ci est volatil et polymérisation partielle de l'azo-ester, que n'inhibe pas la présence d'hydroquinone. Avec le butadiène que l'on a additionné par barbotage dans une solution benzénique d'azo-ester, on observe une élévation de température portant le milieu réactionnel à 60°.

Par contre, les diènes à substituants aromatiques sont plus paresseux et il faut chauffer pour accomplir la réaction.

Les adducts sont des liquides visqueux ou des solides cristallins incolores, qui se conservent sans difficultés pendant plusieurs années.

Nous avons étudié l'hydrogénation à pression ordinaire de quelques-uns d'entre eux. Il a été facile de réduire la double liaison des adducts de diènes aliphatiques par le palladium sur carbonate de strontium ou le nickel de Raney, à l'exception toutefois de l'adduct du diméthyl-2-3-butadiène. On pouvait s'attendre à ce résultat : l'hydrogénation des doubles liaisons tétrasubstituées étant d'ordinaire très difficile à la pression atmosphérique.

Nous n'avons pas pu réduire les adducts de diènes aromatiques en utilisant les catalyseurs indiqués. Alder et Niklas, ont cependant signalé (30) que la réduction du produit obtenu à partir du diphenyl-1-4-butadiène pouvait être effectuée par le platine. Ceci est peut-être dû à un déplacement de la double liaison qui vient se placer dans l'adduct d'un diène aromatique en conjugaison avec le noyau phényle. Cette vue trouve quelque support dans les résultats de la déshydrogénation des tétrahydro-pyridazines que nous examinerons plus loin.



Par contre, les huit diènes que nous avons examinés (butadiène, isoprène, pipérylène, hexadiène-2-4 (91), diméthyl-2-3-butadiène, phényl-1-butadiène, diphenyl-1-4-butadiène et phényl-1-pentadiène-1-3) ont fournis des adducts saponifiables. Il est même possible, comme nous l'avons vérifié dans le cas du butadiène et comme l'avait montré Diels pour le cyclopentadiène, de s'arrêter au produit de saponification d'un seul groupe carbéthoxy (4).

2.- SAPONIFICATION des ADDUCTS et de leurs PRODUITS d'HYDROGENATION.

La saponification totale fournit des tétrahydro-pyridazines, qui sont cristallisées dans le cas des adducts des diènes aromatiques et du diméthyl-2-3-butadiène. Les autres bases sont des liquides incolores d'odeur caractéristique, et hygroscopiques; on a préparé pour analyse les dérivés dibenzoylés.

La saponification des produits d'hydrogénation des adducts s'est révélée plus délicate. Les produits dérivant du butadiène, de l'isoprène et du pipérylène sont saponifiés assez aisément, quoique le produit qui dérive du pipérylène soit obtenu avec un rendement faible et donne un picrolonate amorphe ne fournissant pas une analyse correcte. En aucun cas, il n'a été possible de saponifier de manière satisfaisante le produit dérivant de l'exadiène. On obtient, même en utilisant un grand excès de potasse, un mélange complexe qu'il n'est pas possible de séparer par distillation.

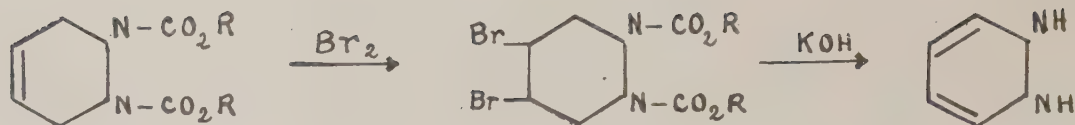
On notera que les rendements en tétrahydro-pyridazines suivent une tendance analogue, bien que les bases puissent être dans ce cas isolées de façon satisfaisante.

Tétrahydro-pyridazines	Rendements
Pas de substituant	75 %
Méthyl-3-	67 %
Méthyl-4-	68 %
Diméthyl-3-6-	53 %
Diméthyl-4-5-	85 %

3.- PASSAGE aux PYRIDAZINES.

L'étape finale de cette synthèse des pyridazines nécessitait la mise au point d'une méthode appropriée de déshydrogénation des hydro-pyridazines. On avait déjà réussi à déshydrogéner les dihydro-pyridazines, aromatiques en général, par l'anhydride chromique (36) ou l'acide nitreux (37). Ces techniques n'ont pas été couronnées de succès entre nos mains, et nous nous sommes tournés alors vers une voie plus directe.

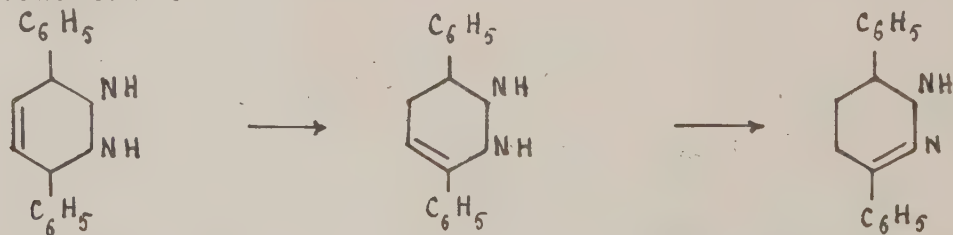
L'addition de brome aux adducts, suivie d'une saponification du produit bromé par la potasse alcoolique, semblait susceptible de fournir des dihydro-pyridazines, dont la déshydrogénation serait probablement plus aisée :



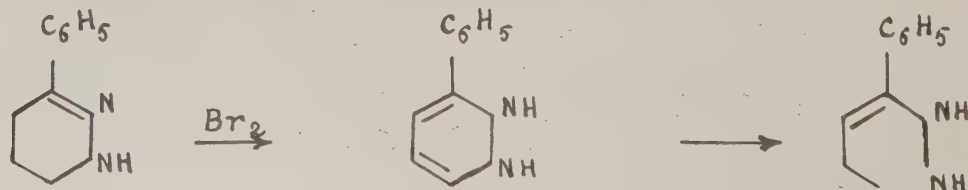
Le brome d'additionne bien sur les adducts, mais le traitement alcalin ne fournit que des goudrons intraitables, dûs vraisemblablement à la polymérisation des dihydro-pyridazines. L'instabilité per se des dihydro-pyridazines étant connue, (38-40), le traitement alcalin ne pouvait qu'empirer cet état de choses.

Dans ces conditions, nous avons tenté d'employer des moyens plus énergiques : ni le brome, ni le sélénium à 200° , ni le nickel de Raney en présence de naphthalène à 200° (41), ni le palladium sur charbon à 250° ne nous ont permis de parvenir au résultat désiré avec les bases à substituants aliphatiques.

Par contre, avec les phényl-3-méthyl-6 et diphényl-3-6-tétrahydro-pyridazines, le brome nous a permis de préparer les bases aromatiques (35). Alder et Niklas (30) ont montré que la tétrahydro-pyridazine dérivée du diphényl-butadiène possède la structure d'une imine et non la structure que l'on pourrait attendre de son mode de formation. Il est probable que l'action de la potasse, lors de la saponification de l'adduct, fait basculer la double liaison, d'abord en position d'énamine, puis en position d'imine. Il en est probablement de même pour la base dérivant du phényl-pentadiène :



L'action du brome crée vraisemblablement d'abord une nouvelle double liaison qui est stabilisée par la présence de radicaux aromatiques (les dihydro-pyridazines à substituants aromatiques sont stables (voir 36, 37 et 39)); l'action ultérieure du brome aromatise la molécule. Toutefois, dans le cas où une position α reste libre, l'oxydation attaquant le carbone aldéhydique qui s'y trouve, provoque vraisemblablement une rupture du cycle, ce qui expliquerait le fait que nous n'ayons pu obtenir le phényl-pyridazine à partir de la phényl-tétrahydro-pyridazine:



L'échec de la méthode qui utilisait la réaction de Diels et Adler pour édifier le cycle de la pyridazine, nous a obligés à étudier d'autres réactions, que nous exposons dans les Chapitres suivants

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-pyridazine.

Dans un mélange énergiquement agité de 34,8 g d'azodicarboxylate d'éthyle et de 20 ml de benzène, on fait barboter à température ordinaire, un courant modéré de butadiène; la température s'élève pendant la première heure jusqu'à 50-55°, et après deux heures l'augmentation de poids du mélange atteint 15 g environ. On abandonne à température ambiante pendant deux jours, chasse le solvant et l'excès de diène sous pression réduite et rectifie; on recueille 40,3 à 43,7 g (88-96 %) d'un produit distillant à 115°/0,5 mm.

Liquide incolore: Eb = 166°/20 mm.; $n_D^{24} = 1,4729$;

$d_4^{19,5} = 1,1482$

Analyse : Calc. % : C 52,62 H 7,07

Tr. 52,44 7,16

Méthyl-3-dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

Dans un mélange de 70 g d'azodicarboxylate et de 50 ml de benzène contenant quelques cristaux d'hydroquinone, on ajoute goutte à goutte un mélange de 45 ml de pipérylène et de 50 ml de benzène; on contrôle l'élévation de la température en agitant à la main dans un bain d'eau glacée. A la fin de l'addition, on abandonne à température ambiante pendant deux jours et termine comme dans le cas du butadiène. On recueille 89,5 g (92 %) d'adduct distillant à 118°/0,45 mm.

Liquide incolore : $n_D^{18} = 1,4707$: $d_4^{18} = 1,1151$

Analyse : Calc. % : C 54,53 H 7,49

Tr. % : 54,08 7,48

Méthyl-4-dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On opère comme dans le cas du pipérylène et obtient à partir de 70 g d'azodicarboxylate et de 80 ml d'isoprène, 73 g (75 %) d'adduct distillant à 120°/0,45 mm (Diels et Alder indiquent (26) : 115°/0,5 mm).

Liquide incolore = $n_D^{18,5} = 1,4760$ $d_4^{18} = 1,1245$.

Analyse : Calc. % : C 54, 53 H 7,49

54,27 7,48

Diméthyl-3-6dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On opère comme pour le pipérylène : 70 g d'azodicarboxylate et 49 m^l d'hexadiène -2-4 fournissent 89 g (86 %) d'un produit distillant à 122°/0,4 mm.

Liquide incolore : $n_D^{14,5} = 1,4692$: $d_4^{17} = 1,0900$

Analyse : Calc. % : C 56,23 H 7,87

Tr. : 55,68 7,83

Diméthyl-4-5-dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On opère comme pour le pypérylène ; 17,4 g d'azodicarboxylate et 9,0 g de diméthyl-1-2-3-butadiène fournissent 20 g (78 %) d'un produit distillant à 145°/1 mm; liquide incolore $n_D^{14} = 1,4795$: $d_4^{18} = 1,1132$.

Analyse : Calc. % : C 56,23 H 7,87

Tr. % : 56,09 8,07

6-

Phényl-3-dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-pyridazine.

A une solution agitée et chauffée au bain-marie de 19 g de phényl-1-butadiène dans 40 ml de benzène contenant quelques cristaux d'hydroquinone, on ajoute goutte à goutte une solution de 25,3 g d'azodicarboxylate dans 40 ml de benzène et chauffe trois heures à reflux; après une nuit de repos on chasse le solvant sous pression réduite et reprend par un peu d'éther de pétrole en amorçant la cristallisation. On recueille 38,9 (88 %) d'un solide fondant à 45-48° que l'on peut recristalliser d'un mélange d'éther et de pentane.

Cristaux incolores : F = 47-48° : Eb = 196°/1,7 mm

Analyse : Calc. % : C 63,14 H 6,62 N 9,21

Tr. % : 62,91 6,45 9,28

Méthyl-3-phényl-6-dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

A 21,5 g de phényl-1-pentadiène-1-3 dans 50 ml de benzène bouillant, on ajoute 26,0 g d'azodicarboxylate et chauffe seize heures à reflux; après évaporation du solvant sous vide, on reprend par un peu de cyclohexane et amorce la cristallisation; on recueille 44,1 g (93 %) d'un solide incolore, qui, recristallisé du mélange éther-pentane, fond à 75-76°.

Analyse : Cal. % : C 64,13 H 6,97

Tr. % : 64,20 6,87

Diphényl-2-6-dicarbéthoxy-1-2-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On chauffe au bain-marie jusqu'à décoloration et prise en masse, un mélange de 20,6 g de diphényl-1-4-butadiène et de 17,4 g d'azodicarboxylate ; après refroidissement, on reprend par un peu de pentane et essore. On obtient 36,5 g (96 %) d'un produit incolore, qui, recristallisé de l'acétonitrile, fond à 132°.

Analyse : Calc. % : C 69,45 H 6,36 N 7,36

Tr. % : 69,62 6,42 7,41

Dicarbéthoxy-1-2-pipéridazine.

On hydrogène en présence de nickel de Raney à pression ordinaire. 22,8 g d'adduct du butadiène dans 50 ml d'éthanol contenant 6 gouttes de soude à 40 %; à la fin de l'addition, on filtre le catalyseur et neutralise la soude. Après évaporation du solvant, on recueille par distillation sous vide, 21,4 g (93 %) du produit hydrogéné.

Liquide incolore : Eb = 112-113°/0,4 mm ; $n_D^{24} = 1,4642$;
 $d_4^{22} = 1,1191$.

Analyse : Calc. % : C 52,16 H 7,88

Tr. % 52,22 8,08

Méthyl-4-dicarbéthoxy-1-2-pipéridazine.

Dans les mêmes conditions, 24,2 g d'adduct de l'isoprène fournissent 19,4 g (20 %) d'un liquide incolore. Eb = 121°/0,9 mm; $n_D^{19} = 1,4630$

Analyse : Calc. % : 54,08 H 8,25 N 11,47

Tr. % 53,76 8,24 11,60

Méthyl-3-dicarbéthoxy-1-2-pipéridazine.

12,1 g de l'adduct du pipérylène, hydrogénés en présence de palladium sur carbonate de strontium dans l'éthanol, fournissent, après distillation 10,4 g de produit (85 %); Eb = 165°/25 mm, 128-129°/0,9 mm ; $n_D^{24} = 1,4619$.

Analyse : Calc. % : C 54,08 H 8,25

Tr. % : 53,83 8,50

Diméthyl -3-6-dicarbéthoxy-1-2-pipéridazine.

Dans les mêmes conditions, 6,4 g de l'adduct de l'hexadiène-2-4 fournissent, après distillation, 5,5 g de produit: Eb = 114-116°/0,45 mm
 $n_D^{23} = 1,4600$

Analyse : Calc. % : C 55,79 H 8,58

Tr. % : 54,92 8,59

Carbéthoxy-1-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On ajoute 22,8 g d'adduct du butadiène à une solution de 11,2 g de potasse dans 60 ml d'éthanol et chauffe à reflux au bain-marie pendant trois heures; après refroidissement, on essore le carbonate de potassium précipité et évapore le filtrat sous pression réduite, puis fractionne sous vide :

- 1) fraction : Eb = 60-85°/30 mm: 1,7 g (20 %) c'est la tétrahydropyridazine
- 2) fraction : Eb = 130-145°/30 mm : 7,8 g (50 %) c'est le produit cherché
- 3) fraction : Eb = 90-116°/0,4 mm : 2,8 g : c'est un mélange de mono- et de diester.

Liquide incolore : Eb = 120°/15 mm; $n_D^{21} = 1,4940$

$d_4^{18,5} = 1,1379$

Phényl-thio-urée : cristaux blancs (éthanol) F = 116°

Analyse : Calc. % : C 57,82 H 5,88 N 14,43

Tr. % : 57,83 5,90 14,37

Carbéthoxy-1-pipéridazine.

On fait bouillir à reflux pendant une heure et demie au bain-marie, 23 g de dicarbéthoxy-pipéridazine avec une solution de 11,5 g de potasse dans 90 ml d'éthanol; après refroidissement, on essore le carbonate de potassium, le lave à l'alcool, concentre le filtrat sous pression réduite et fractionne :

- 1) fraction Eb = 64-79°/20 mm; 1,2 g (14%) c'est la pipéridazine;
- 2) fraction Eb = 115-125°/20 mm; 9,4 g (60%) c'est le produit cherché;
- 3) fraction Eb = 95-130°/2 mm; 4,2 g; mélange de mono- et de diester.

Liquide incolore : Eb = 114,5-116°/20 mm; $n_D^{17} = 1,4755$;
 $d_4^{17} = 1,0846$

Phényl-thioürée : aiguilles blanches (éthanol) F = 122°

Analyse : Calc. % : C 57,32 H 6,53 N 14,33

Tr. % : 57,74 6,52 14,37

Tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

31,5 g d'adduct du butadiène sont chauffés à reflux pendant trois heures avec une solution de 32 g de potasse dans 125 ml d'éthanol. Après essorage du carbonate de potassium et concentration du filtrat sous vide, on obtient par distillation 8,8 g (76%) d'un liquide incolore, d'odeur désagréable. Eb = 68,5°/20 mm ; 160°/760 mm.

Dérivé dibenzoylé : cristaux incolores (éthanol aqueux)
F = 160,5°.

Analyse : Calc. % : C 73,95 H 5,52 N 9,58

Tr. % : 74,09 5,37 -9,56

Méthyl-4-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

Dans les mêmes conditions, 24,2 g de l'adduct de l'isoprène fournissent 6,5 g (68 %) d'un liquide incolore : Eb = 82-85°/20 mm

Dérivé dibenzoylé : prismes incolores (éthanol 50 %)
F = 126°.

Analyse : Calc. % : C 74,49 H 5,92 N 9,15

Tr. % : 74,80 6,04 9,54

Méthyl-3-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

Dans les mêmes conditions, 48,4 g d'adduct du pipérylène fournissent 11,9 g (67 %) d'un liquide incolore : Eb = 67/18 mm; 163°/772.

Dérivé dibenzoylé : fines aiguilles blanches (éthanol aqueux) F = 121°.

Analyse : Calc. % : C 74,49 H 5,92 N 9,15

Tr. % : 74,58 5,92 9,51

Diméthyl-3-6-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On opère comme précédemment; 51,2 g d'adduct de l'hexadiène fournissent 11,8 g (52 %) d'un liquide incolore ; Eb = 65°/13 mm.

Dérivé dibenzoylé : prismes blancs (éthanol aqueux)

F = 159°.

Analyse : Calc. % : C 74,97 H 6,29 N 8,74

Tr. % : 74,88 6,45 8,90

Diméthyl-4-5-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On opère comme précédemment; 31 g d'adduct du diméthyl-butadiène fournissent 10.9 g (85 %) d'un liquide ; Eb = 88°/13 mm se solidifiant en aiguilles. F = 45°.

Dérivé dibenzoylé : bâtonnets incolores (éthanol 50 %)

F = 166°.

Analyse : Calc. % : C 74,97 H 6,29 N 8,74

Tr. % : 74,85 6,34 8,99

Phényl-3-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On chauffe à reflux 24,3 g de l'adduct du phényl-butadiène et de 20 g de potasse dans 80 ml d'éthanol contenant quelques cristaux de phényl-2-naphthylamine. Après refroidissement et addition de 100 ml d'eau, on acidifie par 40 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis alcalinise par 80 ml d'ammoniaque concentrée; on extrait deux fois par 100 ml de benzène et sèche sur carbonate de potassium; après évaporation, du solvant sous pression réduite, on rectifie et obtient 9,4 g (75 %) d'un liquide : Eb = 179-181°/20 mm cristallisant en aiguilles incolores (F = 43-48° tube scellé).

Mono-phényl-thioûrée : aiguilles incolores (méthanol)

F = 107-108°.

Analyse : Calc. % : C 69,13 H 5,80

Tr. % : 69,12 5,78

Méthyl-3-Phényl-6-tétrahydro-1-2-3-6-pyridazine.

On opère comme précédemment; 15,9 g d'adduct du phényl-pentadiène fournissent une huile que l'on ne distille pas et fait cristalliser par addition de pentane; après recristallisation du cyclohexane, on obtient 3,45 g (40 %) d'aiguilles incolores. F = 90°.

Analyse : Calc. % : C 55,95 H 4,70 N 14,50

Tr. % : 56,16 4,75 14,80

Diphényl-3-6-tétrahydro-1-2-3-4-pyridazine.

On chauffe à reflux pendant une heure et demi, 19 g de l'adduct du diphényl-butadiène et 15 g de potasse dans 50 ml d'alcool; on ajoute alors 50 ml d'eau et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis précipite la base par 120 ml d'ammoniaque concentrée. Après recristallisation de l'acétate d'éthyle, on recueille 6,0 g (50%) de base.

F = 155-156° (Diels et Adler) (26) indiquent F = 157°.

Analyse : Calc. % : C 81,32 H 6,83 N 11,86

Tr. % : 81,26 6,91 11,85

Pipéridazine.

On opère comme pour le tétrahydropyridazine; 24,1 g d'adduct hydrogéné du butadiène fournissent 4,4 g de base (54 %).

Liquide incolore, d'odeur très désagréable: Eb = 149-150°:
n_D¹⁷ = 1,4862 : d₄¹⁷ = 0,9716.

Picrolonate: aiguilles jaunes (propanol) F = 190° (tube scellé)

Analyse : Calc. % : C 47,99 H 5,18 N 23,99

Tr. % : 48,10 5,20 24,01

Méthyl-4-pipéridazine.

On opère comme précédemment; 16,1 g d'adduct hydrogéné de l'isoprène fournissent après deux distillations 2,4 g (37 %) de base; Eb = 165°.

Picrolonate : feuillets jaunes rectangulaires (éthanol)
F instantané : 199°

Analyse : Calc. % : N 23,07

Tr. % : 22,85

Méthyl-3-pipéridazine.

On opère comme précédemment ; 9,0 g d'adduct hydrogéné du pipérylène fournissent 2,8 g (76 %) de base. Eb = 105°/20 mm.

Picrolonate : poudre jaune amorphe F = 159° (tube scellé).

Analyse : Calc. % : C 49,44 H 5,53 N 23,07

Tr. % : 48,52 5,23 21,20

Méthyl-3-phényl-6-pyridazine.

A, 1,74 g de tétrahydro-pyridazine et 4 ml de pyridine dans 10 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute en agitant et refroidissant, une solution de 3,2 g de brome dans 20 ml de tétrachlorure et fait bouillir 10 minutes à reflux. Après refroidissement, on lave à la soude, sèche sur carbonate de potassium et évapore le solvant. Le résidu est repris dans du cyclohexane bouillant et traité par du noir animal; on obtient : 0,555 g

(33 %) de paillettes blanches. $F = 103^\circ$, dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon préparé selon Paal et Doncks(39) qui indiquent : $F = 104-105^\circ$.

Analyse : Calcu. % : C 77,62 H 5,92

Tr. % : 77,96 5,80

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$: $\epsilon = 1,5960$

Spectre I.R. (nujol) : 1595(58) - 1555(68) - 1497(64)
 1417(50) - 1346(60) - 1318(62) - 1291(66)
 1115(59) - 1278(66) - 1233(71) - 1175(59) - 1079(68) -
 1049(73) - 1036(63) - 1014(57) - 922(73) -
 864(74) - 854(62) - 825(66) - 774(50) - 744(44)
 725(72) - 717(70) - 692(41).

Diphényl-3-6-pyridazine.

A une solution de 1,18 g de tétrahydro-pyridazine dans 10 ml d'acide acétique bouillant, on ajoute avec précaution 0,515 ml (1,6 g) de brome dans 12 ml d'acide acétique. Après 10 minutes d'abullition, on verse dans une solution de 5 g de potasse dans 100 ml d'eau, essore et recristallise du xylène. On obtient 0,62 g (54 %) d'un produit (F instantanée = 225°), dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon, préparé selon Paal et Schulze (74) qui indiquent : $F = 221-222^\circ$.

Analyse: Calc. % : C 82,73 H 5,21 N 12,06

Tr. % : 82,69 5,26 12,17

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28240$

(nujol)
 Spectre I.V. /: 1584(29) - 1552(32) - 1407(12) - 1313(32) -
 1305(32) - 1258(40) - 1164(40) - 1156(34) -
 1127(31) - 1076(39) - 1063(45) - 1032(48) -
 1020(31) - 1005(42) - 987(45) - 975(48) -
 920(44) - 868(22) - 848(46) - 801(53) -
 791(46) - 761(8) - 746(23) - 725(52) -
 709(43) - 690(9).

C H A P I T R E I I I

ETUDE de la REACTION de CLAUSON-KAAS

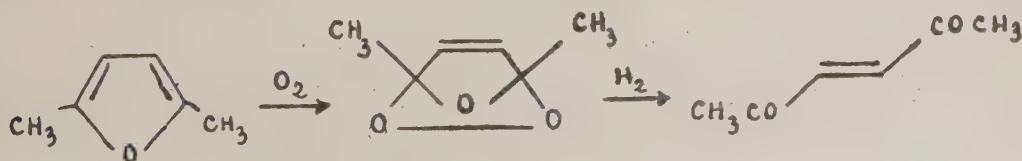
L'échec rencontré dans la tentative de synthèse diénique des pyridazines, à partir des diènes proprement dits, est principalement dû aux difficultés que pose la déshydrogénation des produits d'addition décarboxylés. Il semblait qu'en utilisant un diène porté à un degré d'oxydation supérieur, on pourrait surmonter cet inconvénient.

Le furanne et ses dérivés paraissent susceptibles de fournir des pyridazines par cette méthode. Les furannes réagissent en effet avec les philodiènes énergiques comme l'anhydride maléique en donnant des adduits thermolabiles, tandis que les philodiènes paresseux conduisent à des produits d'addition substituante. Les esters azodicarboxyliques qui semblent être des philodiènes fort actifs, paraissent présager un succès, et Adler et Niklas (30) ont récemment confirmé ces vues en isolant un adduct cristallisé de l'acétate de furfurylidène, qu'ils n'ont cependant transformé en pyridazine.

Nous avons engagé pour notre part dans cette réaction le furanne le sylvane et le diméthyl-2-5-furanne. L'azodicarboxylate se décolore, mais nous n'avons pas cherché à isoler les adduits en raison de la labilité des produits d'addition diénique des furannes, et avons tenté de les transformer directement en pyridazines :



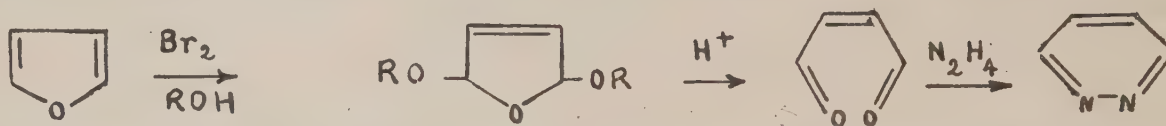
Malheureusement les essais d'hydrolyse acide ou alcaline n'ont conduit qu'à des résines et nous avons dû chercher un autre moyen, qui permette de passer des furannes aux pyridazines. Or l'azodicarboxylate a été étudié comme modèle pour l'addition de l'oxygène moléculaire dans les réactions d'auto-peroxydation (42). L'oxygène s'additionne du reste sur les furannes selon une espèce de synthèse diénique comme l'a montré Schenk (43).



Cette réaction permet de préparer des γ dicétones α , β -éthyléniques. Malheureusement les produits obtenus ont la structure trans, et ne peuvent fournir de pyridazines avec l'hydrazine.

1.- OXYDATION des FURANNES.

Au contraire, la méthode fort apparentée, mise au point par Clauson-Kaas et ses collaborateurs (1, 44-49) et utilisant non l'ester azodicarboxylique ou l'oxygène, mais le brome en présence d'un solvant hydroxylé et d'une base donne des acétals de dicétones éthyléniques possédant nécessairement une double liaison cis, puisque l'acétal est cyclique. Clauson-Kaas et son groupe, ont d'ailleurs greffé sur cette réaction, une synthèse de pyridazines.



Il nous a paru qu'il serait intéressant de tenter une généralisation de cette méthode, car les furannes sont maintenant accessibles par de nombreuses voies avec de bons rendements (50-54 et 90).

Jusqu'à maintenant, cette méthode n'a été appliquée qu'au furanne, à l'isopropyl-4-furanne et à divers dérivés du sylvane, substitués sur la chaîne latérale par des groupes alcoxy ou acyloxy. Ce n'est que tout récemment que Potts et Robinson (55) ont décrit la réaction avec le butyl-2-furanne et le phényl-propyl-furanne. Dans le présent travail, on étudie des alcoyl-furannes portant des substituants dans les positions 2-, 2-5-, 2-3-5- et 2-3-4-5-.

Des résultats satisfaisants ont pu être obtenus avec les alcoyl-2-furannes. Nous avons employé l'éthyl-2-furanne, le propyl-2-furanne et le butyl-2-furanne (également étudié par Potts et Robinson (55)). Les acétals peuvent être facilement isolés et la méthode est nettement supérieure à la méthode de réarrangement des furyl-carbinols étudiée précédemment. On peut ainsi préparer des acyl-3-acroléines et des homologues de l'aldéhyde lévulique, en hydrogénant les acétals, ce que nous avons fait dans le cas des propyl-2- et éthyl-2-furannes.

Il est regrettable que ce procédé ne donne pas satisfaction dans d'autres cas. Le diméthyl-2-5-furanne et le propyl-2-méthyl-5-furanne ont pu être transformés de cette manière en pyridazines, mais l'emploi du méthyl-2-éthyl-5-furanne ainsi que celui de furannes trialcoylés comme les diméthyl-2-5-éthyl-4- et diméthyl-2-5-propyl-4-furannes, et de furannes tétraalcoylés comme le tétraméthyl-furanne et le diméthyl-1-3-tétrahydro-4-5-6-7-iso-benzofuranne, n'a pas été fructueux. On observe bien une décoloration du brome, mais les substances obtenues ne sont pas distillables et se décomposent avec émission de fumées acides qui résinifient la totalité des produits. Il semble qu'un des atomes de brome ne puisse être échangé contre un groupe alcoxy et que cet atome, soit cependant suffisamment mobile pour être éliminé par chauffage avec formation d'acide bromhydrique qui détruit le reste de la molécule.

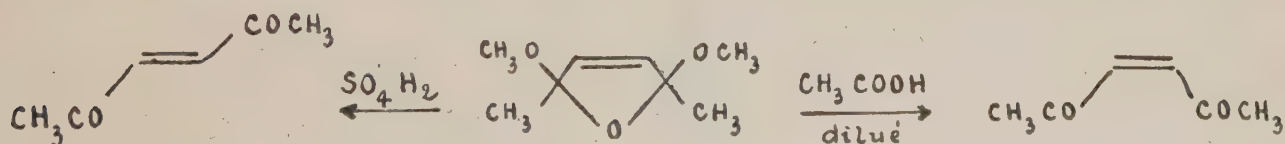
Le succès d'une autre méthode, que nous avons alors développée pour la synthèse des pyridazines et que nous exposerons au chapitre suivant, nous a incité à ne pas poursuivre l'étude de cette méthode comme synthèse des pyridazines. Nous avons cependant, au cours de ce travail, pu faire la remarque suivante.

2.- HYDROLYSE STEREOSPECIFIQUE de l'ACTÉTAL de l'HEXÈNE-3-DIENE-2-5.

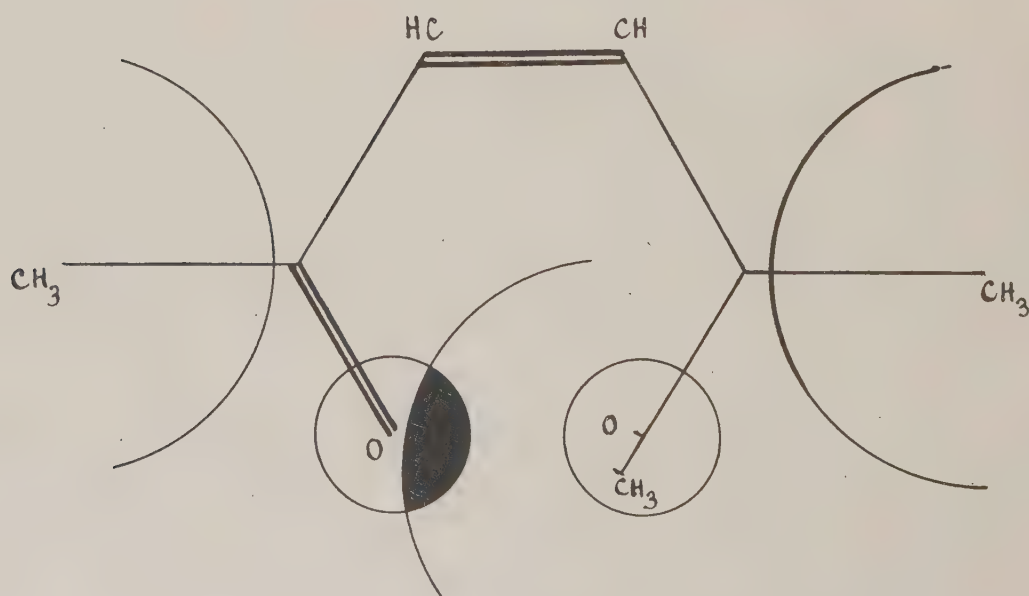
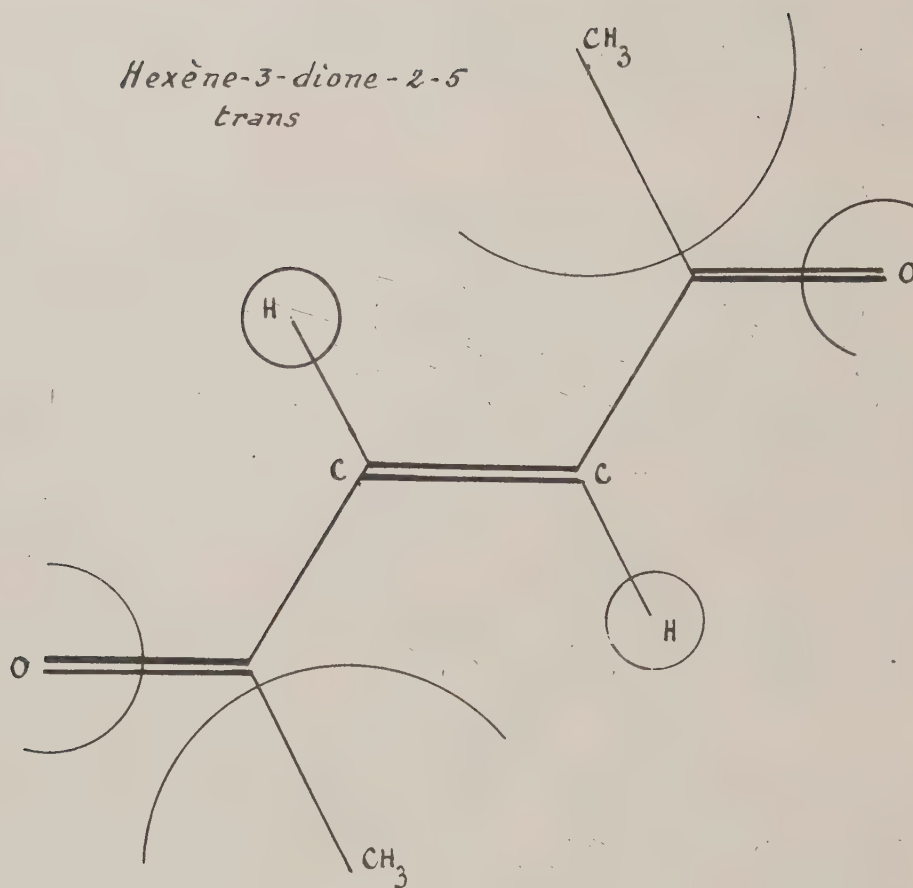
En utilisant, comme le recommande Clauson-KAAS, l'acétate de potassium pour méthoxyler les furannes, nous avons obtenu, avec le diméthyl-furanne, un solide blanc, fondant à 77°. Ce corps, traité par l'acide sulfurique N/10, puis par l'hydrazine, ne fournit pas la diméthyl-3-6-pyridazine (56), mais il réagit avec la 2-4-dinitro-phényl-hydrazine en donnant un produit rouge fondant à 276-278°. Ceci portait à penser qu'il pouvait s'agir de l'hexène-3-dione-2-5, déjà préparée par Armstrong et Robinson(57) à partir de l'acétonylacétone (ils indiquent par le dinitro-phényl-hydrazone : $F = 291-292^\circ$) et par Schenk (43) qui l'a préparé par peroxydation du diméthyl-furanne et qui indique : $F = 77-78^\circ$. Nous avons pu vérifier cette supposition. L'hydrogénation catalytique du solide $F = 77^\circ$ fournit de l'acétonyl-acétone, caractérisée par son p-nitrophényl-pyrrole (58). De plus le spectre U.V. dans l'alcool présente A 228 m μ et 327 m μ deux maxima : ($\epsilon = 14600$ et $\epsilon = 70$) (59) alors que Braude (60) signale pour l'hexène-dione des maxima à 226 m μ et 338 m μ ($\epsilon = 14600$ et

$\epsilon = 70$). Enfin le spectre I.R. montre à 1681 cm $^{-1}$ une bande d'absorption caractéristique du carbonyle, tandis qu'à 1285 cm $^{-1}$ et à 982 cm $^{-1}$ on trouve les bandes attribuées aux doubles liaisons -CH=CH-trans, ce qui confirme les idées de Schenk (43) qui attribuait à son hexène-dione la structure trans, d'après des mesures de moments dipolaires et le fait que l'hydrazine ne donne pas avec cette cétone de diméthyl-pyridazine.

Le changement de la configuration géométrique d'une liaison éthylénique avait déjà été observé et étudié (61-62). Comme l'acidité du milieu réactionnel dans la réaction de Clauson-Kaas, pouvait être rendue responsable de la production de l'hexène-dione, nous avons cherché à substituer à l'acétate de potassium une base plus forte, en l'espèce le carbonate de sodium. En effet l'acétate libère de l'acide acétique qui est assez acide pour ouvrir le cycle de l'acétal en donnant la dione cis, qui elle, peut s'isomériser. L'expérience a confirmé ces vues et l'usage du carbonate de sodium a permis d'isoler le diméthyl-diméthoxy-dihydro-furanne attendu.



Hexène-3-dione-2-5
trans



Hexène-3-dione-2-5
cis

En scindant l'acétal par l'acide acétique à 1 % (soit N/6), nous avons pu obtenir la dicétono cis, caractérisée par les faits suivants :

1/ Son spectre I.R. renferme à 689 cm^{-1} une bande caractéristique des doubles liaisons $-\text{CH}=\text{CH}-$ cis, absente du spectre du corps F = 77°.

2/ Elle fournit, par action de l'hydrazine, la diméthyl-3-6-pyridazine.

3/ Son spectre U.V. dans l'alcool présente deux maxima à 228 $\text{m}\mu$ et 282 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 6600$ et $\epsilon = 175$). D'après Braude (63), le plus faible coefficient d'absorption correspondrait à un empêchement stérique de la conjugaison. L'examen de modèles de Stuart confirme qu'il existe chez l'isomère cis une contrainte stérique dont est exempt l'isomère trans. Si l'on admet l'un des groupes acétyles est repoussé hors du plan de la double liaison on peut calculer l'angle moyen θ qu'il fait avec ce plan, en utilisant la relation de Braude (63) $\epsilon/\epsilon_0 = \cos^n \theta$ où n est 1 ou 2, et où ϵ et ϵ_0 sont les coefficients d'absorption respectifs du corps considéré et du corps supposé plan et pris comme référence.

Avec $n = 1$ on trouve $\theta = 62^\circ$.

Avec $n = 2$ on trouve $\theta = 47^\circ$.

En faisant réagir l'acétal sur un acide fort assez concentré, il est possible de préparer l'isomère trans qui cristallise immédiatement. Ces résultats peuvent être expliqués de la façon suivante :

A pH inférieur à 7, l'acétal est scindé d'autant plus vite que le pH est plus bas (on l'observe aisément en soumettant l'acétal à l'action d'acide acétique N/6 et d'acide sulfurique N/10 : l'action de ce dernier est instantanée); il se forme la cétone cis d'abord. Mais en présence d'un réactif électrophile comme le brome ou un acide fort, la double liaison peut réagir en additionnant le réactif et en donnant un ion carbonium. La présence d'une base relativement forte rend cette addition réversible, mais l'élimination du réactif électrophile sera plus favorisée thermodynamiquement, si elle fournit l'isomère le plus stable, qui est ici le trans. La cétone cis se transpose d'ailleurs spontanément en son isomère, mais la réaction est nettement accélérée par les acides. La présence d'une base forte comme le carbonate dans la réaction de Clauson-Kaas a deux effets:

Elle évite d'abord l'ouverture de l'acétal, le bicarbonate formé étant un acide trop faible. Elle interdit ensuite, s'il en était besoin l'isomérisation de toute trace de cétone cis formée, parce que le bicarbonate est une base beaucoup plus forte que l'acétate et inhibe plus efficacement l'action de tout réactif électrophile dans le milieu réactionnel.

Ces constatations paraissent susceptibles d'éclairer les échecs de quelques chercheurs dans leurs tentatives de préparer l'aldéhyde maléique à partir de ses acétals.

Preobrajensky et ses collaborateurs (64) prétendent avoir hydrolysé l'acétal diéthyl^{lique} de l'aldéhyde maléique, afin de condenser cet aldéhyde sur l'acide acétone-dicarboxylique et la méthylamine pour obtenir la tropénone. Mais le picrate de la soi-disant tropénone n'est pas identique à celui du produit préparé à partir de substances naturelles.

Kebrle et Karrer, reprenant ces travaux, et utilisant le diméthoxy-dihydrofuranne, ne sont pas plus heureux (65).



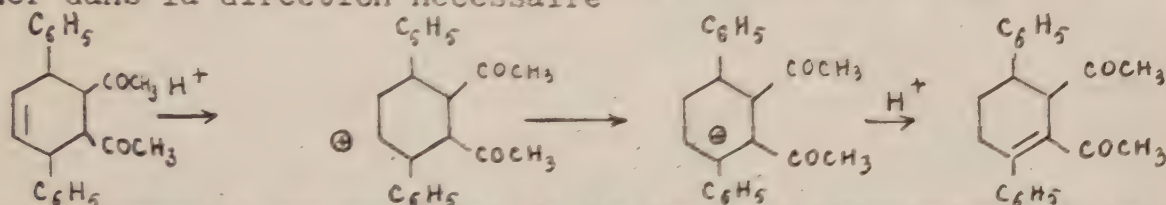
Enfin Tarbell et ses collaborateurs⁽⁶⁶⁾ ne peuvent réussir à obtenir l'aldéhyde maléique de façon reproductible à partir de ce même acétal cyclique. Or, tous ces chercheurs emploient, pour l'hydrolyse, l'acide sulfurique N/10 pendant un temps assez long (trois heures environ). En traitant l'acétal cyclique de l'hexènedione par le même réactif pendant cinq minutes, on obtient l'hexènedione cis ; mais il est probable que l'usage prolongé de cet acide provoque une isomérisation au moins partielle. Par contre, en employant l'acide acétique N/6 (1 %), nous avons pu obtenir en opérant rapidement, l'hexènedione cis, et il semble que cette technique devrait permettre la synthèse de la tropénone. Nous avons pu observer au cours de ce travail que l'addition trop rapide du brome au furanne fournissait régulièrement l'aldéhyde fumarique. Cette substance paraît être produite encore plus facilement que l'hexènedione trans à partir des acétals dérivés des furannes. Nous avons pu néanmoins préparer l'aldéhyde maléique par emploi de l'acide acétique N/6.

Pour les mêmes raisons une solution de chlorhydrate de dinitro-phényl-hydrazine fournit, avec l'hexènedione cis ou son acétal cyclique, le dérivé de la cétone trans.

3. SYNTHESES DIENIQUES avec les HEXENE-3-DIONES-2-5.

L'hexènedione est un philodiène et il paraissait intéressant d'en condenser les deux isomères avec le butadiène (Schenk (43) l'avait déjà réalisé pour l'isomère trans). Les diacétyl-1-2-cyclohexène-4 ont été hydrogénés en présence de palladium sur carbonate de strontium, et les deux dicétones saturées obtenues, ont fourni, par distillation sous pression réduite, en présence d'une trace d'acide sulfurique concentré, le diméthyl-1-3-tétrahydro-4-5-6-7-iso-benzofuranne, avec des rendements identiques. Cette dernière substance avait déjà été préparée par Morel et Verkade (51) d'une façon différente. Nous avons fait précédemment observer qu'il n'avait pas été possible de l'oxyder par la méthode de Clauson-Kaas(1).

Nous avons également condensé sur l'hexènedione trans l'isoprène et le diméthyl-2-3-butadiène (cette dernière condensation avait déjà été effectuée par Goldberg et Muller (67) et Schenk(43)), ainsi que le diphényl-1-4-butadiène. La facilité de la cyclisation des dérivés du butadiène se retrouve dans la facile transformation de ces substances en p-nitrophényl-pyrroles (58). Les adducts des autres diènes étudiés et leurs produits d'hydrogénation sont aussi aisément caractérisés de cette façon. De plus, ces pyrroles complètement substitués absorbent dans l'ultra-violet de manière constante autour de $340\text{ m}\mu$, et cette longueur d'onde semble bien être caractéristique de ce type de substitution (68). Il faut toutefois noter que l'adduct du diphényl-butadiène s'est refusé à fournir un pyrrole, et qu'il n'a d'ailleurs pas été possible de l'hydrogéner comme les autres adducts. Il semble que l'on doive, ici encore, admettre que la double liaison migre, sous l'influence du catalyseur acide, et peut-être même spontanément. Cette migration empêche la formation de pyrrole, les fonctions cétoniques ne pouvant plus s'énoliser dans la direction nécessaire



Le cas rappelle un peu celui de la diphényl-tétrahydro-pyridazine rencontré plus haut, bien que les conditions soient différentes.

A la différence des hexènediones isomères, les diacétyl-cyclohexènes et les diacétyl-cyclohexanes stéréo-isomères ne sont plus interconvertibles de manière appréciable. On peut les distinguer par plusieurs critères :

1/ Les spectres I.R. sont différents dans la région des grandes longueurs d'onde, comme on peut le voir en se référant à la partie expérimentale.

2/ Les indices des isomères cis et leurs points d'ébullition sont légèrement plus élevés, conformément aux règles de Von Auwers.

3/ Les dinitro-phényl-hydrazones des produits cis fondent un peu plus haut et absorbent un peu moins loin dans l'ultra-violet avec une intensité un peu moins élevée.

Isomère	Cétone		Dinitro-phényl-hydrazone _		
Propriété	Indice	Ebull.	λ max	ϵ	Fusion
Adduct cis	¹⁸ nD= 1,4875	131°/15	358 m μ	40600	218°
Adduct trans	^{22,5} nD= 1,4789	118°/13	361 m μ	42600	210°
dihydro-adduct cis	²⁵ nD= 1,4678	130°/18	357 m μ	40950	204-205°
dihydro-adduct trans	²⁰ nD= 1,4650	115°/15	365 m μ	43200	200°

PARTIE EXPERIMENTALE

Ethyl-2-diméthoxy-2-5-dihydro-2-5-furanne.

A 26 g d'éthyl-2-furanne et 120 g de carbonate de potassium dans 1000 ml de méthanol on ajoute entre -5° et 2° , 13,5 ml de brome dans 200 ml de méthanol; on verse alors dans 1500 ml de solution saturée de chlorure de sodium et extrait chaque moitié de la solution obtenue par trois fois 125 ml de benzène; après séchage sur sulfate de sodium, on évapore le solvant et distille sous vide; on obtient 43 g (100%) d'un produit passant vers $65^{\circ}/15$ mm.

$$Eb = 63^{\circ}/13 \text{ mm} ; n_D^{20} = 1,4364$$

Ethyl-2-diméthoxy-2-5-tétrahydrofuranne.

On hydrogène dans le méthanol, en présence de palladium sur carbonate de strontium, 7,9 g de l'acétal précédent; après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on distille le produit qui passe à $60-70^{\circ}/20$ mm.

Poids : 5,7 g (71 %).

$$Eb = 69^{\circ}/20 \text{ mm} ; n_D^{18} = 1,4302$$

Analyse : Calc. % : C 59,98 H 10,07

Tr. % : 59,88 10,60

Bis-2-4-dinitrophénylhydrazone de l'hexanal-one-4-.

Aiguilles orangées (chloroforme, éthanol) $F = 176^{\circ}$ (suinte $168-169^{\circ}$)

Analyse : Calc. % : N 23,62

Tr. % : 23,80

Spectre U.V. : $\lambda_{max} = 357 m\mu$; $\epsilon = 39500$

Ethyl-3-pyridazine.

On chauffe à reflux pendant 10 minutes, 7,9 g d'éthyl-diméthoxy-dihydro-furanne, 15 ml d'acide acétique à 1 % et 4 ml de méthanol; après refroidissement, on ajoute 2,6 ml d'hydrate d'hydrazine; lorsque la vive réaction est calmée, on chauffe une heure à reflux, extrait au chloroforme, sèche sur carbonate de potassium, et rectifie sous vide.

; Eb = 103-104°/14mm; $n_D^{18} = 1,5053$.

Analyse : Calc. % : C 66,64 H 7,46

Tr. % : 66,64 7,66

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 1180$

$\lambda_{\max} = 324 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 294$

Spectre I.R. : 1675(52) - 1586(0) - 1556(14) - 1533(38) -
1465(1) - 1441(1) - 1399(3) - 1375(8) -
1331(25) - 1242(33) - 1260(26) - (1230(13)) -
1189(30) - 1152(4) - 1086(3) - 1063(3) -
1011(2) - 961(8) - 924(27) - 883(24) -
820(3) - 788(5) - 759(6) - 743(8) -.

Picrate : Aiguilles jaunes (méthanol) F = 135°

Analyse : Calc. % : N 20,77

Tr. % : 20,70

Propyl-2-diméthoxy-2-5-dihydro-2-5-furanne.

A 22 g de propyl-2-furanne et 80 g de carbonate de sodium dans 750 ml de méthanol, on ajoute entre -6° et -2°, 10 ml de brome dans 150 ml de méthanol; on verse alors dans 1250 ml de chlorure de sodium saturé, et achève comme dans le cas de l'éthyl-furanne; on obtient 30,7 g de produit passant entre 77 et 79°/15 mm (89,2 %).

Eb = 76-78°/18 mm ; $n_D^{20} = 1,4402$

Analyse : Calc. % : C 62,76 H 9,36

Tr. % : 62,47 9,90

Propyl-2-diméthoxy-2-5-tétrahydrofuranne.

L'hydrogénation dans les mêmes conditions que pour l'homologue inférieur, de 17,2 g d'acétal, fournit 12 g (69 %) de produit, bouillant à 93-100°/20 mm.

Eb = 93°/ 20 mm ; $n_D^{20} = 1,4287$

Analyse : Calc. % : C 62,04 H 10,41

Tr. % : 61,73 10,28

Bis-2-4-dinitrophénylhydrazone de l'heptanal-one-4.

Aiguilles orangées (chloroforme-éthanol) F = 174-175°

Analyse : Calc. % : C 46,72 H 4,13

Tr. % : 46,73 4,33

Propyl-3-pyridazine.

On chauffe à reflux pendant 10 minutes, 8,6 g de propyl-diméthoxy-dihydro-furanne, 16 ml d'acide acétique à 1 % et 10 ml de méthanol; on achève comme l'éthyl-pyridazine et obtient 2,7 g (44,2 %) de produit passant à 90-120°/15 mm.

Eb = 108-109°/13 mm ; $n_D^{17} = 1,4978$

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 225 m\mu$; $\epsilon = 1240$
 $\lambda_{\max} = 322 m\mu$; $\epsilon = 271$

Spectre I.R. : 1674(54) - 1586(0) - 1555(16) - 1510(36) -
1488(0) - 1442(0) - 1399(2) - 1382(7) -
1345(22) - 1248(9) - 1224(20) - 1186(38) -
1151(4) - 1092(4) - 1007(2) - 973(10) - 937(34) -
891(32) - 881(23) - 867(34) - 837(7) -
798(2) - 758(5) - 744(10) .

Picrolonate : Aiguilles jaune ocre (propanol) F=123-125°
(décomp).

Analyse : Calc. % : N 21,75

Tr. % : 22,00

Butyl-2-diméthoxy-2-5-dihydro-2-5-furanne.

27,5 g de butyl-2-furanne sont traités à température inférieure à -25° par 12,5 ml de brome dans les conditions décrites pour les homologues inférieurs. Après extraction et distillation sous vide, on recueille 29 g de produit passant entre 91 et 100°/15 mm.

$n_D^{21} = 1,4387$ (Potts et Robinson indiquent (55)):
 $n_D^{20} = 1,4510$; Eb = 90-92°/14 mm

Le liquide est incolore alors que P. et R. le donnent comme jaune pâle.

Butyl-2-pyridazine.

On fait bouillir à reflux 5,5 g de l'acétal précédent avec 20 ml d'acide acétique à 1 % dans le dioxanne 50 %; la démixtion cesse et le

liquide jaunît; on ajoute alors avec précaution 1,6 ml d'hydrate d'hydrazine, puis 0,5 ml de soude 10/N ; après une demi-heure de reflux, on traite la solution résultante de la manière usuelle et recueille après distillation 2,0 g de pyridazine (49 %).

$$\text{Eb} = 134^{\circ}/25 \text{ mm} ; n_D^{22} = 1,4937$$

Spectre I.R.: 1678(77) - 1641(84) - 1587(38) - 1560(47) -
1466(38) - 1438(18) - 1397(45) - 1380(55) -
1346(75) - 1246(70) - 1152(68) - 1104(63) -
1079(58) - 1011(53) - 966(77) - 929(84) -
885(83) - 832(52) - 806(45) - 787(55) -
758(48) - 740(70) .

Picrolonate : fines aiguilles jaunes (éthanol) F=134-135°

Analyse : Calc. % : C 53,99 H 5,04 N 20,99

Tr. % : 53,74 5,15 20,83

Méthyl-2-propyl-5-diméthoxy-2-5-dihydro-2-5-furanne.

A 8 g de méthyl-2-propyl-5-furanne et 30 g de carbonate de sodium dans 200 ml de méthanol, on ajoute dans les mêmes conditions que pour les homologues inférieurs. 3,3 ml de brome dans 50 ml de méthanol; on achève comme pour les homologues inférieurs et obtient 6,2 g de produit Eb = 85-100°/20 mm.

$$\text{Eb} = 87-89^{\circ}/22 \text{ mm} ; n_D^{21} = 1,4535$$

Méthyl-3-propyl-6-pyridazine.

5,1 g de l'acétal précédent sont traités à reflux pendant 10 minutes par 20 ml d'acide acétique à 1 % dans le dioxanne 50 %; on ajoute alors 1,45 ml d'hydrate d'hydrazine et 0,4 ml de soude 10 N et fait bouillir une demi-heure à reflux. On termine comme dans les cas précédents et recueille 1,9 g de produit/ Eb = 120°/14 mm (151 %).

$$\text{Eb} = 124^{\circ}/16 \text{ mm} ; n_D^{20} = 1,5015$$

Spectre I.R.: 1596(67) - 1555(51) - 1437(13) - 1379(57) -
1340(79) - 1247(63) - 1223(80) - 1161(81) -
1079(47) - 1034(65) - 1020(70) - 850(58) -
827(50) - 800(59) - 784(65) - 749(83) .

Picrolonate : aiguilles jaunes (éthanol) F = 147°(décomp)

Analyse : Calc. % : C 53,99 H 5,04 N 20,99

Tr. % : 51,64 4,90 21,00

Diméthyl-2-5-diméthoxy-2-5-dihydro-2-5-furanne.

A 21,5 ml de diméthyl-2-5-furanne et 60 g de carbonate de sodium dans 400 ml de méthanol, on ajoute sous vive agitation et à température inférieure à 10°, une solution de 10 ml de brome dans 50 ml de méthanol; après l'addition, on verse le tout dans 1 l d'une solution saturée de chlorure de sodium et extrait à l'éther; après séchage et concentration de la solution étherée, on rectifie sous vide et recueille 18,9 g de produit (60 %).

$$Eb = 59^{\circ}/16 \text{ mm} \quad ; \quad n_D^{16} = 1,4312$$

Analyse : Calc. % : C 60,74 H 8,92

Tr. % : 60,53 8,62

Diméthyl-3-6-pyridazine.

On traite 7,9 g d'acétal par 10 ml d'acide acétique à 1 % à l'ébullition jusqu'à cessation de la démixtion, puis ajoute avec précaution 2,7 ml d'hydrate d'hydrazine; lorsque la vive réaction s'est calmée, on ajoute encore 1 ml de soude 10 N et chauffe une heure à reflux. On achève comme pour les autres pyridazines et recueille 3,1 g de produit bouillant à 100-110°/15 mm et qui cristallise en refroidissant (57,4 %). Si l'on ne distille pas et isole le picrate, on atteint un rendement de 71% en produit. F. instantanée = 167° (Paal et Koch (56) indiquent 164°)

Spectre U.V.: (éthanol) $\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 1815$

λ_{max} (épaule) = 267 m μ : $\epsilon = 1200$

$\lambda_{\text{max}} = 309 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 330$

Spectre I.R. : 1598(20) - 1557(16) - 1466(9) - 1445(7) -
1333(32) - 1380(16) - 1256(15) - 1228(37) - 1166(42) -
1079(14) - 1045(17) - 831(7) - 801(40) -
743(29).

Cis hexène-3-dione-2-5.

15,8 g de l'acétal et 20 ml d'acide acétique à 1 % sont chauffés 2 minutes à reflux; on refroidit immédiatement, neutralise par 50 ml de bicarbonate de sodium à 2% et sature la solution par du chlorure de sodium; après extraction au chloroforme et séchage on distille sous vide; on recueille 8,1 g (72 %) de cétone bouillant à 99-100°/23 mm.

$$Eb = 92^{\circ}/16 \text{ mm} \quad ; \quad n_D^{16} = 1,4571.$$

Liquide presque incolore lorsqu'il est fraîchement distillé, se colore en jaune lorsqu'on l'abandonne, même en tube scellé.

Analyse : Calc. % : C 64,27 H 7,19

Tr. % : 62,76 7,31

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 223 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 6600$

$\lambda_{\max} = 282 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 175$

Spectre I.R.: 1692(16) - 1616(43) - 1427(57) - 1393(37)-
1361(36) - 1292(66) - 1258(44) - 1218(56)-
1188(38) - 1070(25) - 1025(67) - 979(58)-
746(70) - 689(75) .

Bis-2-4-dinitro-phényl-hydrazone.

Obtenue également à partir de l'acétal. F = 276-278° ; ne déprime pas le point de fusion d'un exemplaire préparé à partir de l'isomère trans.

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 407,5 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,66$

Trans hexène-3-dione-2-5-.

A). A partir du diméthyl-2-5-furanne : A 43 ml de diméthyl-furanne et 80 g d'acétate de potassium anhydre dans 520 ml de méthanol, on ajoute à une température inférieure à -7°, une solution de 20 ml de brome dans 250 ml de méthanol; on laisse reposer deux heures, verse dans 1 litre d'une solution saturée de chlorure de sodium et neutralise par une solution saturée de carbonate de potassium; après filtration et extraction au chloroforme, on obtient des cristaux que l'on reprend par le cyclohexane bouillant; un traitement au noir d'animal, fournit après refroidissement, 18,6 g (41 %) de paillettes blanc-jaunâtre ; F = 75-76° que l'on peut purifier encore par sublimation. F=76-77°.

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 228 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 14600$ (éthanol)

(Braude indique: $\lambda_{\max} = 226 \text{ m}\mu$ (14600))

$\lambda_{\max} = 324 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 70$ (éthanol)

(Braude indique: $\lambda_{\max} = 338 \text{ m}\mu$ (70))

$\lambda_{\max} = 330 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 70$ (chloroforme)

Spectre I.R.: 1667(Nujol) ou 1681(CC1) ou 1686 (CS₂)

1629(Nujol) 1429- 1395 - 1361 -1287(CC1₄)

1261 - 1225 (Nujol) 1171 - 1160 (CC1₄) -

1020 - 982 (CS₂) - 825 - 796 - 775 (Nujol)

B). A partir de l'hexènedione cis : A 0,5 g d'isomère cis dans 2 ml de méthanol, on ajoute une goutte d'acide bromhydrique concentré; on observe l'apparition immédiate de cristaux qui se redissolvent. En évaporant le solvant on recueille 0,25 g de cristaux (50 %) d'isomère trans.

C). A partir du diméthoxy-dihydro-furanne : On traite 3,95 g d'acétal par 0,3 ml d'acide chlorhydrique concentré; le mélange se prend immédiatement en masse; on le redissout dans le chloroforme et neutralise par agitation avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 2,5 g de produit que l'on presse sur porcelaine poreuse; on recueille 0,8 g de cristaux blancs (30 %).

Trans Diphenyl-3-6-diacétyl-1-2-cyclohexène-1.

On chauffe jusqu'à fusion un mélange intime de 1,1 g de trans hexènedione et de 2,05 g de diphenyl-1-4-butadiène, puis maintient pendant 5 minutes au bain-marie bouillant, le liquide s'est pris en masse après 1/4 d'heure. On porte alors la masse pendant une minute à 180° et laisse refroidir en ajoutant 10 ml de benzène absolu. On obtient 2,15 g d'un produit fondant à 126°. Après recristallisation du cyclohexane, on recueille des aiguilles. F = 138°.

Analyse : Calc. % : C 82,98 H 6,96

Tr. % : 82,86 7,19

Spectre I.R.: 1698(50) - 1357(59) - 1238(74) - 1136(75) -
1080(77) - 916(85) - 834(83) - 775(78) -
764(60) - 719(74) - 704(51).

Bis-2-4-dinitrophénylhydrazone.

Prismes courts orangés F = 186-188° (pyridine-éthanol).

Analyse : Calc. % : C 50,92 H 4,83 N 20,66
Tr. % : 50,90 4,75 20,71

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 363 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,63$

Trans diacétyl-1-2-cyclohexène-1.

On suit le mode opératoire de Schenk (43). La cétone obtenue bout à 118°/13 mm (Schenk indique 123°/14 mm) et a pour indice $n_D^{22,5} = 1,4789$ (Schenk : $n_D^{20} = 1,4806$).

Spectre I.R. : 1706(3) - 1657(41) - 1530(40) - 1436(16) -
 1359(5) - 1290(28) - 1226(10) - 1193(33) -
 1170(5) - 1079(58) - 1054(49) - 1025(65) -
 967(60) - 929(49) - 897(66) - 797(47) -
 738(51) - 669(27) - 664(33) .

P-nitrophénylpyrrole.

Prismes plats rouge-orangés . F= 113,5° (éther isooc-
 tane)

Analyse : Calc. % : C 71,62 H 6,01 N 10,44

Tr. % : 71,74 6,08 10,39

Spectre U.V.: $\lambda_{max} = 337 m\mu$; $\log \epsilon = 3,83$

bis-2-4-dinitrophénylhydrazone.

Feuillets rouge-orangés(pyridine éthanol)F= 210° (déc)

Analyse : Calc. % : C 50,19 H 4,21 N 21,29

Tr. % : 50,38 4,19 21,32

Spectre U.V.: $\lambda_{max} = 361 m\mu$; $\epsilon = 42600$

trans diacétyl-1-2-cyclohexane.

Le produit de synthèse diénique précédent, hydrogéné en présence de palladium, fournit une cétone bouillant à 115°/15 mm (Schenk : 118°/13 mm) et possédant un indice $n_D^{22,5} = 1,4680$ (Schenk : $n_D^{20} = 1,4650$).

Spectre I.R. : 1701(3) - 1449(4) - 1425(7) - ¹³⁶²⁽¹⁾1318(15)
 1299(8) - 1275(35) - 1238(3) - 1170(1)
 1161(21) - 1030(42) - 1605(49) - 965(24)
 920(45) - 888(32) - 841(42) - 799(72) .

p-nitrophényl-pyrrole.

Feuillets jaune orangés (éthanol) F = 113°

Analyse : Calc. % : C 71,09 H 6,71 N 10,36

Tr. % : 71,18 6,91 10,36

Spectre U.V. : $\lambda_{max} = 340 m\mu$; $\log \epsilon = 3,85$

Bis-dinitrophénylhydrazone.

Bâtonnets jaune orangés (pyr. éthanol) F = 200° (déc.)

Analyse : Calc. % : C 50,00 H 4,58 N 21,20

Tr. % : 49,95 4,58 21,38

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}$ = 365 m μ ; ϵ = 43200

Cis-diacétyl-1-2-cyclohexène-4.

On ajoute 8,1 g de cis hexène dione refroidis à -10° à 17 ml de butadiène et 40 ml d'éther contenant un peu d'hydroquinone et maintenus également à cette température. On chauffe alors en autoclave pendant 14 heures à 130°. Après refroidissement, on chasse le solvant, fractionne sous vide et recueille 5,5 g de cétone bouillant à 145°/34 mm.

Eb = 131-132°/15 mm ; F = 52° (aiguilles incolores)
nD¹⁸ = 1,4875 (surfusion).

Analyse : Calc. % : C 72,26 H 8,49

Tr. % : 72,20 8,65

Spectre I.R.: 1704(1) - 1656(12) - 1439(2) - 1422(2) -
1362(1) - 1289(9) - 1225(2) - 1170(1) -
1078(43) - 1050(30) - 1023(36) - 990(28) -
966(37) - 951(35) - 921(21) - 889(36) -
737(48) - 710(26) - 670(18) -
664(34) - 656(26) .

Cis-2-4-dinitrophénylhydrazone.

Feuillets jaune-orangés (pyr. éthanol) F = 218°(déc.)

Analyse : Calc. % : C 50,19 H 4,21 N 21,29

Tr. % : 50,00 4,26 21,26

Spectre U.V. $\lambda_{\max}$ = 358 m μ ; ϵ = 40600

Cis diacétyl-1-2-cyclohexane.

5,5 g de cétone éthylénique sont hydrogénés comme il a été décrit pour l'isomère trans. On obtient 4,1 g de cétone saturée, bouillant sous 22 mm à 125-133°.

Eb = 130°/18 mm ; nD²⁵ = 1,4678

Spectre I.R.: 1698(0) - 1449(5) - 1359(3) - 1299(14) -
 1233(6) - 1166(3) - 1125(22) - 1114(25) -
 1070(62) - 1030(35) - 985(46) - 960(22) -
 909(50) - 887(47) - 844(52) - 670(66) -
 663(64) .

bis-2-4-dinitrophénylhydrazone .

Prismes jaune-orangés (pyr.éthanol) F = 204-205°

Analyse: Calc. % : C 50,00 H 4,58 N 21,20

Tr. % : 49,97 4,54 21,14

Spectre U.V.: λ_{max} = 357 m μ ; ϵ = 40250

Diméthyl-1-3-tétrahydro-4-5-6-7-iso-benzofuranne.

A). A partir de la série trans : 24,1 g de trans diacétylcyclohexène, hydrogénés dans les conditions décrites précédemment, absorbent 97,4 % de la quantité théorique d'hydrogène, on filtre le catalyseur et chasse le solvant ; on chauffe alors la dicétone saturée avec 4 gouttes d'acide sulfurique concentré, sous vide, en recueillant le distillat sur carbonate de potassium anhydre, il passe un mélange de furanne et d'eau sous 20 mm vers 85-95°. Lorsque plus rien ne passe, on épuise le carbonate de potassium par de l'éther absolu, chasse le solvant et redistille; on obtient 13,0 g (65,2 %) de produit.

Eb = 90-98°/16 mm ; n_D^{20} = 1,4912.

B). A partir de la série cis : 15,1 g de diacétylcyclohexène cis hydrogénés et traités comme pour la série trans, fournissent après redistillation, 8,9 g (65,2 %) de furanne bouillant à 86°/16 mm ,

n_D^{20} = 1,4948. (Morel (50) indique : Eb = 91°5-93,5°/15 mm ;

n_D^{20} = 1,4951) .

Le corps donne avec le chloranile, une coloration bleue.

Spectre I.R.: 1700(53) - 1650(24) - 1625(49) - 1604(1) -
 1447(0) - 1377(4) - 1335(39) - 1274(5) -
 1099(4) 1244(0) - 1172(6) - 1139(11) - 1072(41) -
 1053(28) - 1040(44) - 985(3) - 945(31) -
 917(7) - 848(10) - 816(26) - 689(23) -
 651(57) .

trans-méthyl-4-diacétyl-1-2-cyclohexène-4.

2,25 g de trans hexènedione, on ajoute 3 ml d'isoprène et 12 ml de benzène contenant quelques cristaux d'hydroquinone et chauffe à reflux 8 heures; après deux heures, on ajoute 2 ml de diène, et après

8 heures, encore 2 ml de diène; on laisse reposer la nuit, chasse les produits volatils et distille la cétone qui passe à 135°/18 mm (2,5 g = 80 %).

Eb = 125°/16 mm ; $n_D^{20} = 1,4791$

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 273 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 2,53$

Spectre I.R.: 1701(1) - 1646(65) - 1437(30) - 1385(28)
1355(14) - 1306(60) - 1291(49) - 1228(20)
1174(19) - 1160(32) - 1125(73) - 1071(63)
1058(30) - 1032(77) - 967(75) - 920(77)
796(67) - 782(74) - 667(76) .

p-nitrophényl-pyrrole.

Fusion instantanée = 157°(déc.) aiguilles orangées (cyclohex.)

Analyse : Calc. % : C 72,32 H 6,43

Tr. % : 72,18 6,37

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 338 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,85$

bis-2-4-dinitrophénylhydrazone.

Tablettes orangées (pyr.éthanol) F = 177-179°

Analyse : Calc. % : C 51,11 H 4,48 N 20,73

Tr. % : 51,07 4,49 20,80

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 361 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,62$

Méthyl -4-diacétyl-1-2-cyclohexane.

L'hydrogénation de 3,6 g d'adduct de l'isoprène dans les conditions précédemment décrites, fournit 2,5 g (68 %) de cétone saturée .

Eb = 122-123°/14 mm ; $n_D^{19} = 1,4633$

Spectre I.R. de la dicétone : 1705(0) - 1449(4) -
1428(5) - 1382(8) - 1361(1) - 1306(18) -
1284(16) - 1231(3) - 1189(7) - 1167(1) -
1120(25) - 1087(38) - 1037(55) - 996(51) -
952(23) - 907(66) .

P-nitrophénylpyrrole .

Aiguilles jaunes (éthanol) F = 143°

Analyse : Calc. % : C 71,80 H 7,09

Tr. % : 71,86 7,05

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 340$; $\log \epsilon = 3,85$

bis-2-4-dinitrophénylhydrazone.

Prismes orangés (pyr.éthanol) F = 186-188°

Analyse : Calc. % : C 50,92 H 4,83 N 20,66

Tr. % : 50,90 4,75 20,71

Diméthyl-4-5-diacétyl-1-2-cyclohexène.

On chauffe 9 heures à reflux, 5,6 g de trans hexénedione, 10 ml de diméthyl-2-3butadiène et 25 ml de benzène; après-une nuit de repos, on concentre et rectifie sous vide : 8,5 g (87,6 %). Eb = 100°/ 1 mm ; F = 36-37°.

Spectre I.R.: (CCl₄) 1710(2) - 1655(55) - 1443(17) -
1391(15) - 1358(7) - 1296(36) - 1120(22)
1070(47) - 638(59) .

p-nitrophénylpyrrole.

Prismes orangés (cyclohex.) F = 193°.

Analyse : Calc. % : C 72,95 H 6,80 N 9,45

Tr. % : 72,79 6,82 9,41

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 340 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,86$

Bis-2-4-dinitrophénylhydrazone.

Prismes orangés (pyr.éthanol) F = 227°

Analyse : Calc. % : C 51,98 H 4,73 N 20,21

Tr. % : 52,11 4,84 20,23

Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 361 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,60$

Diméthyl-4-5-diacétyl-1-2-cyclohexane.

L'adduct du diméthyl-butadiène (1,95 g), hydrogéné dans les conditions précédemment décrites, fournit une cétone. Eb = 133°/16 mm ;

$n_D^{20} = 1,4650$.

Spectre I.R.: 1705(2) - 1453(5) - 1428(6) - 1385(2)
1351(1) - 1305(15) - 1269(20) - 1257(20)
1227(4) - 1171(1) - 1125(33) - 1092(33)
1053(66) - 999(38) - 966(36) - 919(30).

p-nitrophénylpyrrole.

Feuillets allongés (Ethan..) Fusion inst. = 168°

Analyse : Calc. % : N 9,39

Tr. % : 9,64

Spectre U.V. : $\lambda_{max} = 340 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,88$

Bis-2-4-dinitrophénylhydrazone.

Prismes orangés (pyr.éthanol) F = 214-215°

Analyse : Calc. % : C 51,79 H 5,07 N 20,14

Tr. % : 51,73 5,12 20,06

Spectre U.V. : $\lambda_{max} = 363 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,635$.

C H A P I T R E I V

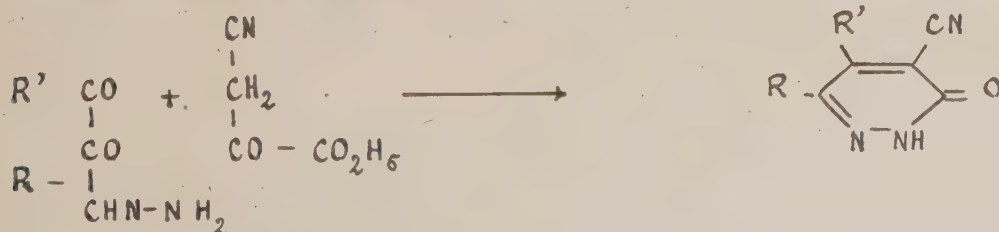
NOUVELLE SYNTHÈSE des PYRIDAZINES

L'incapacité partielle de la méthode d'oxydation des furannes selon Clauson-Maas de fournir des dicétones éthyléniques permettent de préparer des pyridazines, nous a conduit à rechercher un procédé qui fût plus fructueux.

En principe, la condensation d'un produit contenant le groupe $\text{CO}-\text{CH}_2$ avec une substance dicarboxylée devrait permettre la mise en place de la chaîne carbonée, nécessaire à la formation du cycle de la pyridazine. Japp et ses collaborateurs avaient montré qu'une telle réaction est possible en condensant le benzile avec des méthyl-cétones (69). Vers 1930, Henze et ses collaborateurs (70) ont pu faire réagir dans le même sens des α céto-aldéhydes sur l'acide acétylénique et cette méthode a été reprise récemment par La Forge et son groupe (71) pour leur élégante synthèse des principes insecticides du pyrèthre. Ils ont étendu cette réaction à un certain nombre d'acides β -cétoniques.

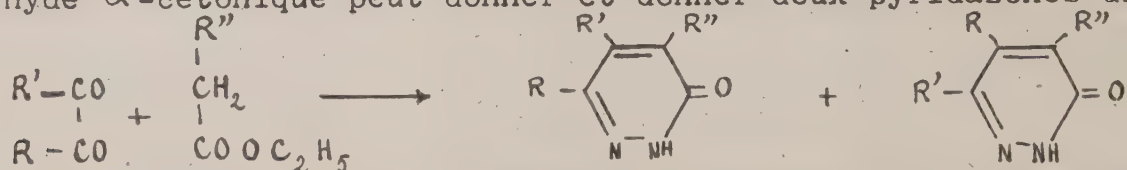


En 1954, Schmidt et Druey (3) adoptent un principe voisin, condensant le diacétyle et l'aldéhyde pyruvique sur des esters acétiques activés par un substituant ($-\text{CN}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{Ph}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$, $\text{Me}-\text{CO}$) et obtiennent directement par réaction avec l'hydrazine, une pyridazone:



Cette dernière méthode est une synthèse fort pratique des pyridazines possédant une position libre, si l'on traite la pyridazone formée par l'oxychlorure de phosphore et que l'on réduit la chloropyridazine intermédiaire. Toutefois, cette réaction présente deux inconvénients :

Le premier, est qu'un composé dicarboxylé dissymétrique comme un aldéhyde α -cétonique peut donner et donner deux pyridazines différentes :

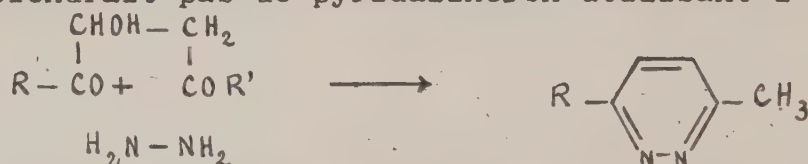


Le second, est que la méthode ne fournit pas de pyridazines tétra-alcoylées, qui restaient encore inaccessibles.

Au contraire, l'emploi des γ -dicétones α -alcools que fournit la méthode de La Forge et de Henze ne semblait pas présenter ces désavantages. Les α -céto-aldéhydes fournissent en effet un produit homogène et qui correspond à la réaction de groupe carbonyle aldéhydique.

De plus l'absence de double liaison dans ces cétoles, évitent les problèmes que pose l'isomérisie cis-trans, au moins dans les cétoles qui avaient été alors préparés comme l'hexanol-3-dione-2-5- et la phényl-1-pentanol-2-dione-1-4 (70).

Aussi avons essayé de faire réagir ces deux cétoles pour voir si l'on n'obtiendrait pas de pyridazines en utilisant l'hydrazine :



L'expérience a amplement confirmé notre hypothèse, et nous avons obtenu avec un excellent rendement les deux pyridazines attendues (39, 56). L'élimination nécessaire d'une molécule d'eau à partir de l'hydroxyle se trouve, ici, particulièrement facilitée par le gain en énergie de résonance dû à la formation du noyau aromatique. Dans le même ordre d'idées certaines dicétones triterpéniques fournissent des pyridazines (75) par action de l'hydrazine, la migration d'une double liaison étant de même favorisée par le caractère aromatique de la molécule qui se forme.

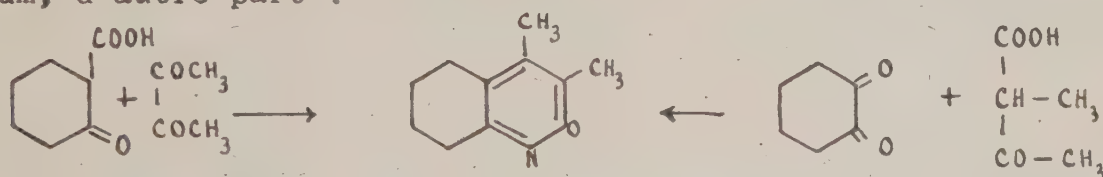
Cette transformation des cétoles en pyridazines, nous avons également pu l'observer dans le cas de l'acétonyl-cyclohexanol-1-one-2, que nous avons obtenue par action de la cyclohexane-dione-1-2 sur l'acétyl-acétate de potassium.

Il nous a été en effet, possible de développer cette réaction des composés β -dicarboxylés et des α -céto-acides. Henze et La Forge s'étaient bornés à employer des α -céto-aldéhydes et des acides acyl-acétiques linéaires. Nous avons employés des acides β -cétoniques substitués en α tels que les acides acétyl-propionique acétyl-butyrique, cyclopentanonecarboxylique et cyclohexanone-carboxylique, et des dicétones telles que le diacétyl, la cyclohexane dione et la cycloheptanedione, et, également, le glyoxal.

La technique mise en oeuvre est celle de La Forge (71). On saponifie pendant trois jours au moins à 0° l'ester cétonique par un léger excès de potasse. On ajuste le pH à une valeur un peu inférieure à 7, ajoute le composé dicarbonylé et ramène le pH à 8 environ. Nous n'avons pas d'ailleurs cherché à isoler le cétole sauf dans un cas qui sera examiné plus loin. On ajoute alors à la solution aqueuse du cétole ou à la solution hydro-alcoolique dans le cas de dicétones comme la cyclohexanedione et la cycloheptanedione, la quantité théorique d'hydrazine, et extrait après avoir laissé reposer quelques instants.

Il est possible d'employer dans cette réaction le sel de potassium de la forme énolique du cyclopentanone-carboxylate d'éthyle, dont la préparation vient d'être décrite de manière satisfaisante (72). Il semble qu'il y ait dans ce cas, migration de la charge anionique vers le groupe carboxyle. D'ailleurs la saponification à 0° de l'ester cyclohexanone-carboxylique, nous a permis d'observer passagèrement l'apparition d'un solide qui se redissolvait et qui est peut-être le sel de potassium de l'énol de l'ester.

La réaction paraît d'un emploi tout à fait général, et elle se révèle de plus, fort souple, car à une pyridazine donnée, correspondent deux synthèses partant de corps différents. C'est ainsi qu'à titre d'exemple nous avons obtenu le diméthyl-3-4-tétrahydro-5-6-7-8-cinnoline en condensant le diacétyle et le cyclohexanone-carboxylate de potassium, d'une part, et la cyclohexane-dione-1-2- et l'acétyl-propionate de potassium, d'autre part :



Nous avons donc préparé par cette méthode un certain nombre de pyridazines sans chercher à isoler les cétoles. Chaque fois que nous avons cherché à le faire, nous avons obtenu des huiles jaunes qui nous ont laissé soupçonner la présence de cétones éthyléniques. Comme l'exemple de l'hexène-dione nous avait précédemment montré la plus grande stabilité des isomères trans, nous supposons que ces huiles sont composées d'un mélange de céto-alcools et de cétones éthyléniques trans, inaptes à fournir des pyridazines. (Ces huiles n'ont d'ailleurs pas un point d'ébullition fixe).

Néanmoins, la phényl-1-pentanol-2-dione-1-4 (70) a pu être préparée et déshydratée selon la technique de La Forge et alli (71) par l'anhydride acétique en fournissant une cétone cristallisée jaune pâle.

De même, à partir de la cyclohexane-dione et de l'acétyl-propionate de potassium, il a été possible d'obtenir l'acétonyl-1-cyclohexanol-1-one-2. Cette cétone donne, comme il a déjà été mentionné, la méthyl-3-tétrahydro-5-6-7-8-cinnoline, mais n'a pu être déshydratée par l'anhydride acétique; on récupère après la réaction la cétone de départ, qui, d'après son analyse, doit cependant contenir un peu de produit éthylénique.

Les pyridazines ainsi préparées, sont souvent difficiles à purifier, de mêmes que leurs dérivés cristallisés. C'est ainsi que la diméthyl-3-4-tétrahydro-5-6-7-8-cinnoline donne un picrate et un picrolonate ne donnant pas d'analyse correcte; par contre, le dinitro-3-5-benzoate est satisfaisant. Il est difficile du reste d'obtenir des dérivés cristallisés convenables pour ces bases, sauf pour les premiers termes; les picrates fondent en général trop bas et les picronolates trop haut, pour être aisément purifiables.

PROPRIETES PHYSIQUES des PYRIDAZINES

On peut pourtant caractériser les pyridazines en faisant appel à leurs propriétés physiques, dont certaines sont fort utiles.

Pour la raie D du sodium, les indices de réfraction se situent entre 1,49 et 1,53, comme on peut l'attendre de corps aromatiques.

Indices des pyridazines (Voir note)

Pyridazine : 1,5181 (17)	Marquis(89) : 1,5189 (19) ;
	Evans, Wiselogle (8) : 1,5148 (30)
Méthyl-4- : 1,5217 (18)	Mizzoni, Spoerri (20): 1,5188 (24)
iso-Propyl-1-4- : 1,5011 (25)	selon Elming (49)
Méthyl-3- : 1,5175 (17)	Cyclohexène-3-4- : 1,5523 (20)
Ethyl-3- : 1,5053 (18)	Méthyl-3-Ethyl-4- : 1,5143 (18,5)
n-Propyl-1-3- : 1,4978 (17)	Cyclohexène-3-4-Cycloheptène-5-6 1,5267 (20,5)
n-Butyl-3- : 1,4937 (22)	Cyclopentène-3-4-diméthyl-5-6- 1,5450 (18,5)
n-Pentyl-3- : 1,4920 (20)	Diméthyl-3-5- : 1,5080 (18)
Méthyl-3-éthyl-6- : 1,5032 (22)	Méthyl-3-éthyl-5- : 1,5064 (19)
Méthyl-3-propyl-6- : 1,5015 (20)	Diméthyl-3-6éthyl-4- : 1,5128 (21)

Comme on peut le voir, les indices les plus faibles correspondent aux bases substituées par une chaîne aliphatique relativement longue (n-Butyl- ou n-Pentyl-).

(Note).- Les chiffres qui suivent les indices entre parenthèses sont les températures auxquelles ces indices ont été mesurés.

La densité de la pyridazine a été mesurée par Hückel et Jahnentz (76) avec un très grand soin. Nous n'avons pas tenté pour notre part de mesurer la densité de nos produits en raison de l'hygroscopicité des pyridazines qui aurait rendu les mesures incertaines.

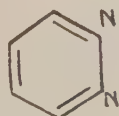
Cette avidité pour l'eau se reflète dans les spectres infra-rouges qui presque tous, présentent une bande vers 3.400 cm^{-1} caractéristique de la liaison OH.

Avant d'étudier plus en détail les spectres infra-rouges, nous voudrions dire quelques mots des spectres ultra-violets. Ils ont été déjà examinés à plusieurs reprises (8, 19, 77-81). Il ne semble pas, malgré les suggestions de Druey et alii (78) que l'on puisse en général attribuer à un type donné de substitution un maximum d'absorption caractéristique.

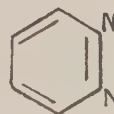
Druey et al. sont d'ailleurs fort prudents dans leurs conclusions et l'exemple des mesures effectuées par Horning et Amstutz (81) justifie cette prudence. La bande autour de $250\text{ m}\mu$ à laquelle se réfèrent les auteurs suisses pour énoncer leur règle, possède en réalité une structure fine, si bien que l'on ne sait exactement à quel maximum on doit attribuer la préférence. Les spectres que nous avons pu mesurer sont en gros en accord avec les données publiées; mais il est a priori difficile de choisir sans tâtonnements le "bon" maximum. La valeur de la méthode pour des déterminations structurales semble donc douteuse, pour les substituants alcoylés au moins. Cependant avec des radicaux possédant un effet spectral plus important, comme chlore ou alcoxy, il paraît possible d'apercevoir une relation entre absorption et type de substitution. Des conclusions analogues ont été tirées de l'examen des spectres U.V. des quinoléines chlorées et méthylées (82).

Les spectres infra-rouges semblaient plus prometteurs et nous les avons examinés systématiquement. Les spectres I.R. des pyridazines n'ont pas fait l'objet d'études approfondies. Miller communique dans le traité de Chimie Organique de Gilman (83) quelques observations inédites et Druey et al. (78) ont annoncé dans leur mémoire sur les spectres U.V. des pyridazines que les spectres I.R. étaient examinés par H.H. Günthardt. Nous n'avons pas encore pu avoir connaissance des conclusions des auteurs suisses.

Miller conclut de son étude (83) que la pyridazine n'a ni la formule I ni la formule II



I



II

alors que Schneider (84) par des considérations de moments dipolaires, Maccoll (77) en étudiant les spectres U.V., et Sandorfy et Chalvet (85) par des calculs théoriques indiquent que I doit être préférée à II.

Nos mesures, effectuées avec un spectrographe enregistreur Baird à double faisceau semblent confirmer les vues de Miller. La pyridazine présente trois bandes à 1595, 1569 et 1470 cm^{-1} que l'on retrouve dans toutes les pyridazines examinées. La bande à 1470 cm^{-1} est toutefois difficile à observer dans les alcoyl pyridazines où elle est souvent masquée par la bande de déformation du méthylène à 1480 cm^{-1} . Il en est de même de la bande de valence GH qui ne s'observe bien que dans la base fondamentale à 2960 et vers 3055 cm^{-1} . La précision est du reste faible dans cette région. Les valeurs que l'on trouvera ci-dessous ne paraissent pas donner d'indications bien nettes sur la nature des liaisons dans le noyau pyridizanique. Les liaisons C=C absorbent d'ordinaire vers 1600 cm^{-1} , les liaisons C=N entre 1660 et 1480 cm^{-1} et les liaisons N=N vers 1630-1575 cm^{-1} (86). Le recouvrement des régions possibles pour les trois types de liaisons rend toute attribution délicate, et paraît donc justifier les idées de Miller. Ce résultat n'est pas surprenant, puisque dans les substances aromatiques, comme la pyridazine, les électrons π sont délocalisés.

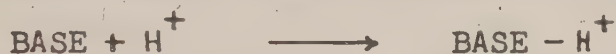
Quelques Fréquences d'absorption I.R. des pyridazines.

Substituants en position	Région 1650-1450 cm^{-1}			Région 700 cm^{-1}
pas de substit.	1595	(1569)	1470	744, 753, 767, 784
Alcoyl-3-	1585-89	1555-65	1462-70	730-744 758-760 (méthyl : 747)
Alcoyl-4-	1596	1558	1463	749
Dialcoyl-3-6-	1596-98	1555-57	(1466)	726-749
Dialcoyl-3-5-	1597-1603	1547-48	1453-62	738-50
Dialcoyl-3-4-	1584-91	1554-58	1457-66	727-64
Dialcoyl-4-5-	1570	(1540)	1451-61	758-93
Dialcoyl-3-4-	1591-1610	1538-45	(1440)	723-58
Tétraalcoyl	1596-1602	1529-40	1449-62	751
Tétralcoyl tricycliques	1629-36	1606-08 et	1450-52 1437-40	745-72

On observera dans le tableau précédent que les pyridazines donnent lieu à une absorption dans la région de 740 cm^{-1} . Il ne paraît pas cependant possible de relier l'emplacement des bandes d'absorption avec la structure comme cela a été fait pour les furannes (54). La pyridazine donne également lieu à une absorption faible entre 2000 et 1600 cm^{-1} qu'il serait peut-être intéressant d'examiner dans ce sens, mais ces bandes sont trop faibles pour être correctement caractérisées dans les spectrogrammes que nous avons obtenus (le cas des dérivés du benzène prouve néanmoins l'intérêt de cette région).

Si les spectres I.R. ne semblent pas pour le moment faire apparaître de relation entre structure et absorption, il est une autre constante physique qui fournit des indications intéressantes : c'est la constante de dissociation ionique des pyridazines. On pouvait espérer qu'une relation existerait entre le squelette des bases examinées et leur pK. Les mesures que nous avons pu faire confirment ce point de vue.

Albert, Goldacre et Philipps ont mesuré le pK de la pyridazine, ainsi que celui de ses isomères et d'autres bases hétérocycliques (87). Ce sont d'ailleurs les pK des acides conjugués de ces bases qui ont été mesurés. En effet en titrant potentiométriquement les bases par un acide connu, comme l'on fait Albert et ses collaborateurs, on étudie l'équilibre



c'est-à-dire la dissociation de l'acide conjugué au sens de Bronstedt

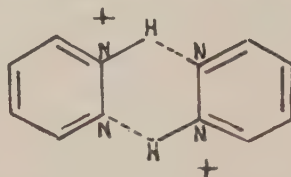
Base	pyridine	pyridazine	pyrimidine	pyrazine
pK (20)	5,23	2,33	1,30	0,60

Les résultats d'Albert montrent que l'introduction d'un second atome d'azote dans le cycle de la pyridine abaisse considérablement la basicité. On peut attribuer cela au fait que les deux atomes d'azote, tous deux plus électronégatifs que les autres atomes du cycle, sont en concurrence pour acquérir les électrons du noyau alors que dans la pyridine, l'unique atome d'azote acquiert sans difficultés ces électrons. Les calculs de Chalvet et Sandorfy (85) sur les indices de valence libre des diazines et de la pyridine sont en accord avec ces résultats.

Base	pyridine	pyridazine	pyrimidine	pyrazine
Indice de valence libre sur l'azote	1,211	1,153	1,196	1,154

La force des bases réside, en effet, selon Lewis, dans leur facilité plus ou moins grande à céder des électrons.

La basicité plus forte de la pyridazine par rapport à ses isomères a été attribuée par Albert et al. à une stabilisation particulière par résonance de l'acide conjugué de la pyridazine.



Nous avons effectué nos mesures, en suivant comme Albert, la neutralisation des pyridazines par potentiométrie. L'appareil était un pH-mètre Heito à double échelle permettant la lecture du 1/20 d'unité pH.

Nous avons opéré à des concentrations sutiées entre 2.10^{-3} M et 4.10^{-3} M. Ces dilutions permettent de négliger la correction d'activité.

On a déterminé les pK en appréciant sur la courbe le pH de demi-neutralisation. L'erreur ne dépasse pas dans ces conditions 0,05 unité pH. (A titre d'exemple, la correction d'activité pour le cas de la pyridazine, nous a montré qu'elle entraînait un changement de 0,03 unité pH donc inférieur à l'erreur maxima admise).

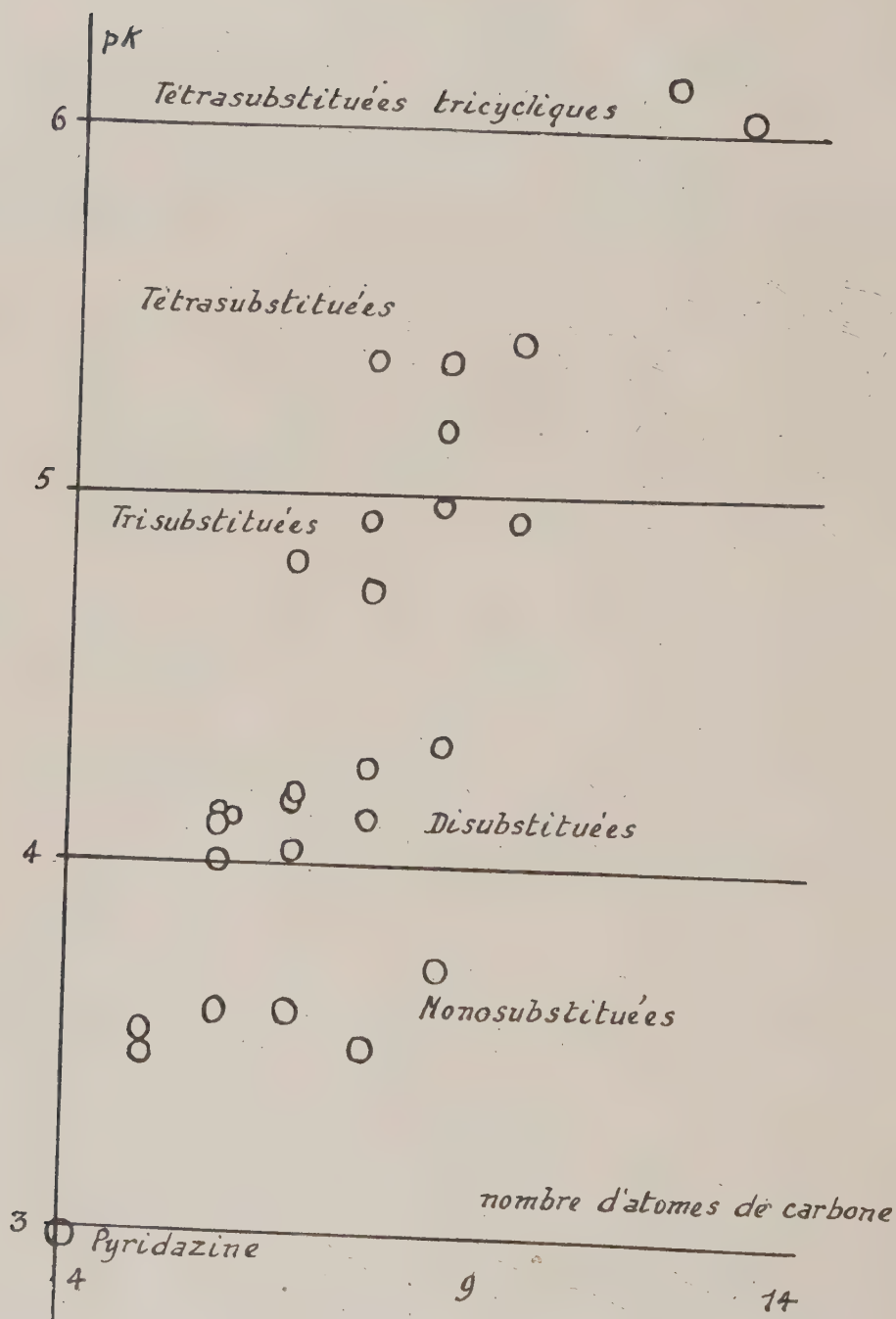
Les résultats de ces mesures sont groupés dans les tableaux suivants :

PK des acides conjugués des pyridazines

Pyridazine: 2,98		Pas de substituant
Méthyl-4 : 3,53	Propyl-3 : 3,59	Monosubstituées
Méthyl-3 : 3,46	Butyl-3 : 3,49	
Ethyl-3 : 3,58	Pentyl-3 : 3,70	
Diméthyl-3-4- : 4,10	Diméthyl-3-5- : 4,11	Disubstituées
Méthyl-4-éthyl-5:4,03	Méthyl-3-éthyl-5: 4,17	
Cyclopentèno-3-4:4,12	Diméthyl -3-6- : 3,99	
Cyclohexèno-3-4-:4,30	Méthyl-3-éthyl-6: 4,17	
Diméthyl-4-5- :4,13	Méthyl-3-propyl-6- : 4,25	
Triméthyl-3-4-6- : 4,81	Cyclopentèno-3-4-méthyl-6-: 4,93	Trisubstituées
Diméthyl-3-6-éthyl-4:4,73	Cyclohexèno-3-4-méthyl-6- : 4,96	
	Cycloheptèno-3-4-méthyl-6-: 4,92	
Tétraméthyl : 5,36	Cyclopentèno-3-4-diméthyl-5-6:5,36	Tétrasubstituées
Triméthyl-3-4-6-éthyl-5 : 5,17	Cyclohexèno-3-4-diméthyl-5-6-:5,41	
Dicyclohexèno-3-4-5-6- : 6,12		Tétrasubstituées tricycliques.
Cyclohexèno-3-4-cycloheptèno-5-6-: 6,03		

On peut faire les observations suivantes :

pK des Pyridazines alcoylés



Le pK que nous avons obtenu pour la pyridazine est nettement plus élevé que celui qui est donné par Albert (87). Cela peut tenir au fait qu'Albert a opéré en solution M/10, ce qui est introduit une correction d'activité appréciable (0,80 unité pH, ce qui conduit à une valeur de 3,13 en meilleur accord avec ce que nous avons trouvé).

On obtient une valeur caractéristique pour le nombre de substituants, mais non pour leur position. On peut également noter que les deux pyridazines tricycliques ont un pK anormalement élevé (à rapprocher des valeurs particulières trouvées dans la région 1500 cm^{-1} du spectre I.R.). Nous ne voyons pas d'explication satisfaisante de ce fait, mais les autres résultats pouvaient être attendus :

Par leur effet inductif, les groupes alcoyles augmentent la concentration électronique sur le noyau, augmentant de la sorte la charge négative des atomes d'azote, donc leur basicité. Il n'est pas étonnant que cette charge négative croisse avec le nombre de substituants alcoyles. Il paraît donc possible d'attribuer une valeur caractéristique du pK selon le nombre de groupes alcoyles attachés au noyau pyridazinique, mais il ne semble pas que la position de ces substituants influe de façon notable sur cette valeur, comme c'est le cas dans la série de la pyridine, où Jaffé (88) a pu montré qu'il existait une relation du type de l'équation de Hammett pour le pK des pyridines substituées en positions β et γ . Il était cependant douteux que l'on pût trouver une relation de ce type dans la série de la pyridazine, qui correspond à un benzène déjà disubstitué, alors que l'équation de Hammett s'applique aux réactions des chaînes latérales de benzènes portant une chaîne latérale et un autre substituant indépendant.

PARTIE EXPERIMENTALE

Diméthyl-3-6-pyridazine.

0,65 g d'hexanôl-3-dione-2-5 préparée selon La Forge (71), en solution dans 3 ml de méthanol, sont traités par 0,25 ml d'hydrazine dans 1 ml de méthanol. Le mélange s'échauffe ; on fait bouillir à reflux pendant 10 minutes, puis traite par 1,15 g d'acide picrique, dans 2ml de méthanol bouillant; on obtient 1,5 g (90%) de picrate fondant à 148-151° qui recristallisé dans le propanol, fournit 1,4 g d'un produit fondant à 155-159° et dont le mélange avec un exemplaire authentique de picrate fond à 160-161°.

Triméthyl-3-4-6-pyridazine.

On neutralise à pH 6,5 par de l'acide sulfurique à 10 % 125 ml d'une solution d'acétylacétate de potassium; puis ajoute 21,5 g de diacétyl et 100 ml d'eau. Après addition de potasse à 20 % jusqu'à pH 7,8, on abandonne 15 heures à la température ambiante. La moitié de cette solution est alors traitée par 6,5 ml d'hydrate d'hydrazine, ce qui provoque un échauffement, puis par de l'acide acétique jusqu'à cessation du dégagement du gaz carbonique (pH 2,5 environ). On ajoute alors de la soude à 30 % jusqu'à franche alcalinité et extrait au chloroforme; après séchage sur carbonate de potassium et évaporation du solvant, on distille sous vide et obtient un produit semi-solide (7,605 g soit 50 %); après filtration sur alumine dans le benzène et séchage sur porcelaine poreuse, il reste 3,7 g (24 %) de cristaux que l'on purifie pour analyse par sublimation.

Eb. = 124°/16 mm ; F = 93-94°

Analyse : Calc. % : C 68,82 H 8,25 N 22,93

Tr. % : 68,75 8,49 23,05

Spectre U.V. : λ max = 259 m μ ; ϵ = 2020

λ max = 315 m μ ; ϵ = 400

Spectre I.R. (nujol): 1597(55) - 1541(70) - 1407(42) -
1304(57) - 1281(61) - 1225(63) - 1153(65)
1108(69) - 1026(63) - 1000(62) - 973(65)
937(65) - 748(67) - 744(53) - 723(61)

Picrate : feuillets jaunes F = 135-136° (éthanol)

Analyse : Calc. % : N 19,94

Tr. % : 19,94

Tétra-méthyl-pyridazine.

L'action de 10,75 g de diacétyl sur de l'acétylpropionate de potassium dans les mêmes conditions que précédemment, fournit après distillation ($E_b = 125-145^\circ/15 \text{ mm}$) 2,6 g (15,3 %) d'un liquide jaune cristallisant au refroidissement et que l'on purifie par chromatographie sur alumine et sublimation.

$F = 95^\circ$, aiguilles blanches (éther de pétrole)

Analyse : Calc. % : N 20,57
Tr. % : 20,48

Spectre I.R. (nujol) : 1596(27) - 1529(51) - 1408(18)
1354(34) - 1261(45) - 1226(45) - 1154(48) -
1108(49) - 1054(52) - 1028(42) - 1001(41) -
973(54) - 941(50) - 891(65) - 751(47) -
745(31) - 723(56) .

Pricrolonate : prismes jaunes (benzène) $F = 190-191^\circ$
(suinte 185°)

Analyse : Calc. % : N 20,99
Tr. % : 21,08

Méthyl-3-éthyl-6-pyridazine.

A partir de 1/10 de mole d'éthyl-glyoxal et de 1/10 de mole d'acétylacétate de potassium, on obtient dans les mêmes conditions, 2,4 g (20 %) d'un produit passant à $120-125^\circ/25 \text{ mm}$.

$E_b = 116^\circ/20 \text{ mm}$; $n_D^{22} = 1,5132$

Spectre I.R.: 1597(56) - 1555(40) - 1466(14) - 1437(7)
1379(54) - 1327(80) - 1258(62) - 1242(70) -
1170(74) - 1083(37) - 1063(46) - 1041(55) -
970(70) - 842(25) - 726(92) -

Picrate : paillettes jaunes ; $F_m = 105-106^\circ$ (éthanol)

Analyse : Calc. % : C 44,45 H 3,73
Tr. % : 44,46 3,77

Méthyl-3-éthyl-4-pyridazine.

A partir de 1/10 de mole de glyoxal et de 1/10 de mole d'acide acétyl-butyrique, on obtient de la même façon 2,2 g (18,2 %) du produit passant entre 102 et $130^\circ/18 \text{ mm}$.

$E_b. = 121^\circ/17 \text{ mm}$; $n_D^{18,5} = 1,5143$

Spectre I.R. : 1641(74) - 1587(35) - 1567(52) - 1463(31) -
 1436(14) - 1379(30) - 1361(36) - 1336(62) -
 1272(82) - 1255(81) - 1197(79) - 1021(83) -
 1063(66) - 1038(42) - 988(73) - 854(29) -
 794(79) - 764(86) - 732(82) .

Picrolonate : aiguilles jaunes (propanol) F=182-184° (tube
 scellé)

Analyse : Calc. % : N 21,75
 Tr. % : 22,16

Diméthyl-3-4-pyridazine.

A partir de 1/20 de mole de glyoxal et de 1/20 de mole d'acide acétylpropionique, on obtient après un jour, en suivant les conditions opératoires habituelles, 2,0 g (37 %) de produit passant entre 100 et 120°/20 mm. Après redistillation sur potasse, le produit cristallise.

F = 44° (Horning, et Amstutz (9) indiquent 33-34°).

Picrate : F = 174° (H et A. indiquent : 174-175°).

Spectre I.R.: 1591(24) - 1558(38) - 1466(28) - 1448(14) -
 1377(26) - 1358(24) - 1262(52) - 1152(54) -
 1000(48)- 1117(45) - 1040(34) - 1022(35) - 981(52) -
 867(29) - 848(38) - 739(43) .

Diméthyl-3-6-éthyl-4-pyridazine.

A partir de 1/10 de mole de pyruvaldéhyde et de 1/10 de mole d'acide acétyl-butérique, on obtient dans les mêmes conditions, après redistillation sur potasse, 1,3 g (10 %) de produit passant à 110-130°/22 mm.

Eb = 122°/16 mm ; nD²¹ = 1,5128.

Spectre I.R.: 1596(42) - 1545(70) - 1449(11) - 1418(6) -
 1384(60) - 1361(80) - 1333(83) - 1258(81) -
 1227(82) - 1115(70) - 1079(75) - 1057(72) -
 1032(61) - 970(91) - 919(48) - 896(69) -
 833(72) - 802(94) - 762(93) - 745(80) -
 736(74) .

Picrate : aiguilles jaunes (éthanol) F =133-134°(suintel28)

Analyse : Calc. % : C 46,03 H 4,14

Tr. % : 45,89 4,35

Triméthyl-3-4-6-éthyl-5-pyridazine.

A partir de 1/10 de mole de diacétyle et de 1/10 de mole d'acide acétyl-butérique, on obtient dans les mêmes conditions, 1,4 g (9 %) de produit passant vers 145°/22 mm.

Eb = 129-131°/15 mm cristallise en prismes incolores
F = 91-93° (hexane)

Spectre I.R.: 1602(21) - 1540(33) - 1449(13) - 1410(21) -
1374(26) - 1262(34) - 1229(32) - 1155(37) -
1109(37) - 1053(38) - 1028(33) - 1000(29) -
942(42) - 922(46) - 751(30) .

Picrolonate : bâtonnets jaunes (éthanol) F = 168-169°

Analyse : Calc. % : N 20,28
Tr. % : 20,40

Cyclopentène-3-4-pyridazine.

A partir de 3 g de glyoxal à 30 % et de 3,0 g de cyclopentanone-carboxylate de potassium, on obtient 0,6 g de produit cristallisant (33 %) et fondant à 65,5°-67,5° (Horning et Amstutz (9) indiquent 66-67°).

Picrate : F = 133-134° (H. et A. indiquent : 135-136°)(9).

Spectre I.R.: 1602(60) - 1592(58) - 1559(76) - 1462(69) -
1425(42) - 1393(61) - 1314(63) - 1193(69) -
1078(75) - 1031(65) - 1010(62) - 1004(62) -
989(51) - 869(48) .

Tétrahydro-5-6-7-8-cinnoline.

A partir de 1/8 de mole de glyoxal et de 1/8 de mole d'acide cyclohexanone-carboxylique, on obtient 3,8 g (23 %) de produit distillant à 158°/16 mm ; $n_D^{20} = 1,5523$; F = 93°/0,3 mm.

Spectre I.R.: 1639(63) - 1584(81) - 1554(15) - 1446(30) -
1379(10) - 1340(55) - 1311(20) - 1262(4) -
1237(54) - 1199(62) - 1152(64) - 1134(62) -
1102(27) - 1071(53) - 1062(17) - 995(51) -
937(46) - 907(17) - 849(10) - 831(39) -
817(15) - 744(63) - 727(54) .

Picrate : F = 155-156° (H. et A. indiquent 156-157°) (9).

Diméthyl-3-4-cyclopentène-5-6-pyridazine.

A partir de 1/10 de mole de diacétyle et de 1/10 de mole d'acide cyclopentanone-carboxylique, on obtient après redistillation sur potasse 2,6 g (18 %) de produit passant à 169-171°/16 mm.

Eb = 115°/0,9 mm ; $n_D^{18,5} = 1,5450$

Spectre I.R. : 1607(45) - 1550(66) - 1464(35) - 1435(15) -
1403(8) - 1384(20) - 1305(62) - 1284(77) -
1263(80) - 1209(88) - 1133(87) - 1081(62) -
1032(79) - 1013(50) - 1004(64) - 977(77) -
908(78) - 889(88) - 830(90) - 763(88) -
734(97) .

Picrate : aiguilles jaunes (éthanol) F = 120-121°.

Analyse : Calc. % : C 47,75 H 4,01
Tr. % : 47,86 4,22

Diméthyl-3-4-tétrahydro-5-6-7-8-cinnoline .

A partir de 1/8 de mole de cyclohexanedione et de 1/8 de mole d'acide acétyl-propionique, on obtient 2,0 g de produit qui cristallise (10 %).

Eb = 98°/0,9 mm ; F = 32-34°.

Spectre I.R.: 1639(6) - 1608(61) - 1450(13) - 1437(21) -
1346(35) - 1318(40) - 1235(38) - 1218(53) -
1134(43) - 1105(68) - 1076(62) - 1020(64) -
1007(56) - 988(45) - 940(70) - 919(63) -
904(46) - 860(47) - 843(76) - 798(80) -
761(73) .

Dinitro-3-5-benzoate : paillettes blanches (éthanol)
F = 133-134° .

Analyse : Calc. % : N 14,97
Tr. % : 14,80

En partant de 1/10 de mole de diacétyle et de 1/10 de mole d'acide cyclohexanone-carboxylique, on obtient, après deux distillations, sur potasse, 3,3 g (20 %) du même produit. Eb = 98-100°/0,9 mm.

Méthyl-6-cyclopentène-3-4-pyridazine.

A partir de 0,05 mole de sel de potassium de l'acide cyclopentanone carboxylique et de 0,576 mole d'aldéhyde pyruvique, on obtient après trois jours de repos et traitement par 3 ml d'hydrate d'hydrazine, 2,0 g (30 %) de produit : brillants feuilletés incolores ; F = 80-81° .

Spectre I.R.: 1610(47) - 1543(46) - 1429(17) - 1347(50) -
1320(42) - 1279(51) - 1257(44) - 1221(49) -
1139(54) - 1071(48) - 1044(40) - 943(34) -
925(37) - 874(58) - 813(63) - 766(51) -
755(38) - 731(63) .

Picrate : feuillets jaunes (benzène) F = 94-95° .

Analyse : Calc. % : N 19,28
Tr. % : 19,00

Hydroxy-2-acétonyl-2-cyclohexanone-1.

On traite pendant une semaine, 1/8 de mole d'acétyl-acétate de potassium en solution aqueuse par 1/8 de mole de cyclohexanedione-1-2; après saturation de la solution par du chlorure de sodium, on extrait énergiquement à l'éther, ajoute du benzène à l'extrait, chasse le solvant et distille sous vide; on recueille deux fractions :

1) Eb = 84-86°/0,5 mm (3 g)

2) Eb = 89-95°/0,5 mm (1,5 g) soit en tout 4,5 g (21 %).

La première fraction est envoyée à l'analyse ($n_D^{18,5} = 1,4858$)

Analyse : Calc. % : C 63,51 H 8,29
Tr. % : 65,87 7,47

2-4-Dinitro-phénylhydrazone : aiguilles orangées (pyr.
éthanol)

F = 160°. Analyse : Calc. % : N 21,13
Tr. % : 21,23

Méthyl-3-tétrahydro-5-6-7-8-cinnoline.

A) 0,85 g de la fraction Eb = 84-86°/0,5 mm du cétol précédent dans 5 ml de méthanol, sont traités par 0,3 ml d'hydrate d'hydrazine, à reflux pendant cinq heures; après addition de 5 ml de benzène et évaporation des solvants, on ajoute, 2 g d'acide picrique dans le minimum de méthanol bouillant et obtient 1,3 g (63 %) de picrate , F = 128-132°, n'abaissant pas le point de fusion du picrate préparé à partir de la base décrite ci-dessous.

B) En traitant de la façon habituelle 1/8 de mole de cyclohexanedione et 1/8 de mole d'acide acétylacétique, on obtient après deux distillations, 4,7 g (25 %) de produit passant vers 150°/14 mm et cristallisant en aiguilles que l'on purifie par sublimation ;
F = 49,5-52° .

Analyse : Calc. % : C 72,94 H 8,16
Tr. % : 72,93 8,19

Spectre U.V. : λ max = 265 m μ ; ϵ = 2370
 λ épaule = 272,5 m μ ; ϵ = 1670
 λ max = 320 m μ ; ϵ = 490

Spectre I.R. : (nujol) 1591(33) - 1538(40) - 1414(23) -
1340(34) - 1310(34) - 1224(40) - 1166(42)
1104(37) - 1001(46) - 939(40) - 916(39)
858(51) - 822(55) - 744(48) - 738(45)
724(47) .

Picrate : aiguilles jaunes (éthanol) F = 136,5-137,5° .

Analyse : Calc. % : C 47,75 H 4,01
Tr. % : 47,35 4,15

Méthyl-6-cycloheptène-3-4-pyridazine.

En partant de 1/10 de mole d'acétylacétate de potassium et de 1/10 de mole de cycloheptanedione -1-2, on obtient après distillation, un produit passant entre 160 et 190/20 mm et cristallisant en partie (7,9 g ; 48,8 %) que l'on purifie par filtration sur alumine dans le benzène et nouvelle distillation. Aiguilles incolores (sublimées) F = 65-66°.

Spectre U.V. : λ max = 260 m μ ; ϵ = 2700
 λ épaule = 268 m μ ; ϵ = 1500
 λ max = 312 m μ ; ϵ = 400

Spectre I.R. : 1596(22) - 1545(43) - 1442(2) - 1416(20) -
1368(41) - 1338(29) - 1268(42) - 1258(37) -
1236(31) - 1216(45) - 1182(34) - 1135(43) -
1106(30) - 1088(31) - 1077(34) - 1035(21) -
979(17) - 962(27) - 942(6) - 878(22) -
864(27) - 835(21) - 803(30) - 780(31) -
734(28) - 709(45) .

Pricrolonate : prismes courts jaunes (éthanol) F=178-
179°(Déc.)

Analyse : Calc. % : N 19,71
Tr. % : 19,60 .

Octahydro-1-2-3-4-5-6-7-8-phénazone.

A partir de 1/8 de mole de cyclohexanedione et de 1/8 de mole d'acide cyclohexanone-carboxylique, on obtient 6,7 g de produit passant à 115-125°/0,6 mm après redistillation sur potasse, il bout à 145°/16mm et cristallise. F = 34-35°.

Spectre I.R. : 1636(8) - 1452(23) - 1440(38) - 1347(50) -
 1318(60) - 1237(55) - 1220(75) - 1136(61) -
 1107(92) - 1079(84) - 1020(86) - 1007(75) -
 988(63) - 940(89) - 923(82) - 904(70) -
 859(65) - 841(95) - 778(99) - 762(90) .

Picrate : pyramides jaunes (éthanol) F = 102-103° (tube scellé)

Analyse : Calc. % : N 16,78
 Tr. % : 16,30

Cyclohepténo-3-4-tétrahydro-5-6-7-8-cinnoline.

1/20 de mole de cycloheptanedione et 1/20 de mole d'acide cyclohexanone-carboxylique, fournissent 2,3 g (23 %) de produit passant entre 120 et 160°/0,8 mm., qui, redistillé sur potasse, passe entre 140 et 150°/14 mm. Eb = 107-109°/0,9 mm : nD²⁰ = 1,5267.

Spectre I.R. : 1639(2) - 1451(15) - 1440(28) - 1347(43) -
 1318(53) - 1235(50) - 1217(70) - 1133(54) -
 1104(85) - 1076(80) - 1020(83) - 1008(70) -
 988(57) - 941(84) - 917(78) - 904(64) -
 859(58) - 842(92) - 779(96) - 762(81) .

Picrate : feuillets jaunes (propanol) F = 99-100° (tube scellé)

Analyse : Calc. % : N 16,24
 Tr. % : 15,76

Phényl-3-Méthyl-6-pyridazine.

A 4.8 g de phényl-1 pentanol-2-dione-1-4, préparée selon Henze (70) dans 20 ml de benzène bouillant, on ajoute 1,3 ml d'hydrate d'hydrazine dans 15 ml d'éthanol. Lorsque la vive réaction est calmée, on chasse le solvant et reprend le solide par du cyclohexane bouillant. On obtient après refroidissement, 2,5 g de produit; en ajoutant de l'éther de pétrole aux eaux mères, on recueille encore 0,5 g de pyridazine. Le rendement global est de 88 % en produit. F = 103°, ne déprimant pas le point de fusion d'un échantillon authentique.

Phényl-1-pentène-2-dione-1-4.

2,1 g de phényl-1-pentanol-2-dione-1-4, traités par 5 ml d'anhydride acétique en présence d'une trace d'acétate de sodium à température ordinaire pendant 24 heures, puis à 100° pendant 10 minutes, fournissent

après évaporation du solvant , 1,2 g (55 %) de phényl-1-pentène-2-dione-1-4. Aiguilles jaunes pâle $F = 47-48^{\circ}$

Analyse : Calc. % : C 75,84 . H 5,79

Tr. % : 75,85 . 6,08

Spectre U.V. : λ max = 242 m μ ; $\epsilon = 11.100$

λ inflexion = 271,5 m μ ; $\epsilon = 7.600$

λ inflexion = 357 m μ ; $\epsilon = 140$

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - N.Clauson-Kaas : Chem.Abstr. (1948) 42 , 1930.
- 2 - R.H.Mizzoni et P.E.Spoerri : J.Am.Chem.Soc. (1951) 73, 1873
- 3 - P.Schmidt et J.Druey : Helv.Chim.acta (1954) 37 134 et 1467
- 4 - O.Diels, J.H. Blom et W.Koll : Ann. (1925) 443 242
- 5 - S. Gabriel et J. Colman : Ber. (1899) 32 395
- 6 - G.K.Almström : Ann. (1913) 400 131
- 7 - Poppenberg Ber. (1901) 34 3263
- 8 - R.C.Evans et F.Y.Wiselogle : J.Am.Chem.Soc. (1945) 67 61
- 9 - R.H.Horning et E.D.Amstutz : J.Org.Chem. (1955) 20 707
- 10 - F.H.McMillan, K.A.Kun, C.B.McMillan, B.S.Schwartz,
J.A.King : J.Am.Chem.Soc. (1956) 78 407
- 11 - Fittig et Goldstein : Ann. (1883) 216 32
- 12 - Fittig et Young : ibid " 216 39
- 13 - Tchitchibabine : Chem.Abstr. (1932) 26 3778
- 14 - M.I.Ushakov et V.F.Kuchеров : J.Chim.Gén.URSS (1944) 14 1080
- 15 - V.F. Kucherev : ibid. (1950) 20 1885
et W.Webstrer
- 16 - J.S.Moffatt, G.N.Newberry : J.Chem.Soc. 1946 451
- 17 - C.Grudmann : Ber. (1948) 81 1
- 18 - W.G.Overend et L.F.Wiggins : J.Chem.Soc. (1947) 239 et 549
- 19 - G. Korschun et K.Roll : Bull.Soc.Chim. (1926) 39 1223
- 20 - R.H.Mizzoni et P.E.Spoerri : J.Am.Chem.Soc. (1954) 76 2201
- 21 - Druey , Hüni, Meier, Ringier et Staehlin : Helv.Chim.Acta
(1954) 37 510 et 523
- 22 - Stoermer et Fincke : Ber. (1909) 42 3130
- 23 - L.Denivelle et D.Razavi : C.R. (1953) 237 570

- 24 - Mowry et Rossow : J.Am.Chem.Soc. (1947) 69 926
- 25 - T.Ajello et S.Cusmano : Gazz.Chim.Ital. (1940) 70 765
- 26 - O.Diels et K.Alder : Ann. (1926) 450 237
- 27 - O.Diels, S.Schmidt et W.Witte : Ber. (1938) 71 1186
- 28 - K.Alder, F.Pascher et A.Schmitz : Ber. (1943) 76 B 27 et 59
- 30 - K.Alder et H.Niklos : Ann. (1954) 585 21 et 97
- 31 - H.B.Koch : J.Chem.Soc. 1940 ,1111
- 32 - J.C.S.McKenzie, A.Rodgman et G.F.Wright: J.Org.Chem.(1952) 17 1666
- 33 - A.Rodgman et G.F.Wright : ibid. (1953) 18 465
- 34 - P.Baranger, J.Levisalles et M.Vuidart : C.R. (1953) 236 1365
- 35 - J.levisalles et P.Baranger : ibid.(1954) 238 592
- 36 - Smith : Ann. (1896) 289 316
- 37 - Paal et Kühn : Ber. (1907) 40 4603
- 38 - Blaise : C.R. (1920) 170 1324
- 39 - Paal et Denks : Ber. (1903) 36 491
- 40 - B.H.Zimmermann et H.L.Lochte: J.Am.Chem.Soc. (1938) 60 2456
- 41 - R.A.Robinson : J.Am.Chem.Soc. (1947) 69 1939
- 42 - L.Herner et W.Naumann : Ann. (1954) 587 81
- 43 - G.O.Schenk : Ber. (1944) 77⁶⁶¹ B/et 741; Ann.(1953) 584 156
- 44 - N.Clauson-Kaas, F.Limborg: Acta.Chim.Sc. (1947) 1 619
- 45 - " " " et K.Glens : ibid. (1952) 6 531, 569
- 46 - " " " et P.Dietrich : ibid " " 545
- 47 - " " et Z.Tyle : ibid " " 967
- 48 - F.Limborg et N.Clauson-Kaas : ibid (1953) 7 234
- 49 - N. Elming : ibid (1952) 6 572
- 50 - Morel : Thèse Delft 1946
- 51 - T.Morel et P.Verkaide : Rec.Trav.Chim.P.B. (1951) 70 35
- 52 - W.Treibs : Ber. (1937) 70 85

- 53 - H.Fritel et P.Baranger : C.R. (1955) 241 674
- 54 - M. Fétizon : Thèse, Paris 1955
- 55 - K.T.Potts et R.Robinson: J.Chem.Soc. 1955 2685
- 56 - Paal et Koch: Ber. (1903) 36 503; Ber. (1904) 37 4383
Paal et Ubbelohde: Ber. (1903) 36 503
- 57 - K.F.Armstrong et R.Robinson : J.Chem.Soc. 1934 1650
- 58 - M.Fétizon et P.Baranger : C.R. (1953) 236 1428
- 59 - J.Levisalles et P.Baranger : C.R. (1955) 240 444
- 60 - E.A. Braude : J.Chem.Soc. 1945 490
- 61 - G.Gauthier, J.Guy et R.Delaby : Bull.Soc.Chim. 1951 919
- 62 - B.Gastambide et M.Gastambide-Odier: ibid. 1954 1177
- 63 - E.A. Braude : Experientia (1955) 11 457
Braude et al. : J.Chem. Soc. 1955 3754 et sq.
Braude et Waight dans Klyne : Progress in stereochemistry
Londres, Butter Worth 1954
- 64 - N.A.Preobrazhensky, I.A.Rubtsov, T.F.Dankova et V.P. Pavlov :
J.Chim.Gén. URSS (1945) 15 952
- 65 - J.Kerbrle et P. Karrer : Helv.Chim.Acta (1954) 37 484
- 66 - D.L.Hufford, D.S.Tarbelle et T.R.Koszalka:
J.Am.Chem.Soc. (1952) 74 3014
- 67 - M.W.Golberg et P.Müller : Helv.Chim.Acta (1938) 21 1699
- 68 - M.Fétizon, H.Fritel, J.Levisalles et P.Baranger: C.R.(1956) 242 2014
- 69 - Japp et Klingemann : J.Chem.Soc. (1890) 57 672
Japp et Maitland : ibid. (1904) 85 1496
- 70 - Henze et alii : Z.Physiol .Chem: (1930) 193 88
" (1931) 200 101
" (1933) 214 281
" (1935) 232 117
- 71 - M.S.Schechter, N.Green et F.B.La Forge : J.Am.Chem.Soc.(1949)
71 3165
- 72 - R. Mayer et E. Alder : Ber. (1955) 88 1867
- 73 - J.Levisalles et P.Baranger : C.R. (1956) 242 1336

- 74 - Paal et Schulze : Ber. (1903) 36 492
- 75 - D.H.R. Barton et alii : J.Chem.Soc. 1952 3751
- 76 - W.Hückel et W.Jahnentz : Ber. (1942) 75 B 1438
- 77 - A.Maccoll : J.Chem.Soc. 1946 670
- 78 - K.Eichenberger, R.Rometsch et J.Druey : Helv.Chim.Acta.(1954)
37 1298
- 79 - F.Halverston & R.C.Hirt: J.Chem. Phys. (1949) 17 116;
(1951) 19 711
- 80 - W.G.Overend, L.M.Turton et L.F.Wiggins: J.Chem.Soc. 1950 3500
- 81 - R.H.Horning et E.D.Amstutz: J.Org.Chem. (1955) 20 1069
- 82 - S.B.Knight, R.H.Xallick et C.Bach: J.Am.Chem.Soc. (1955) 77 2577
- 83 - R.C.Lord, A.L.Marston et F.A.Miller cités par F.A.Miller
dans Organic chemistry, an advanced treatise de Gilman
- 84 - W.C.Schneider : J.Am.Chem.Soc. (1948) 70 627
- 85 - O.Chalvet et C.Sandorfy : C.R.(1949) 228 566
- 86 - Bellamy : Infra red spectra of complex molecules. Methuen (Londres)
- 87 - A.Albert, R.Goldacre et J.Philipps: J.Chem.Soc. 1948 2240
- 88 - H.H.Jaffe et alii : J.Am.Chem.Soc. (1955) 77 4441 et sq.
- 89 - R.Marquis : C.R. (1903) 136 369 ; Ann.Chim.(8° Série)4 244
- 90 - D.M.Burness : J.Org.chem. (1956) 21 102
- 91 - C.Prevost : Bull.Soc.Chim. (1941) 8 89
-

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"LES RÉFRACTIONS MOLÉCULAIRES"

Vu et approuvé :

Paris, le 9 Juin 1956

Le Doyen de la Faculté des Sciences :

J. PERES

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Jean SARRAILH

